## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ГЕРЯК Світлана Миколаївна**

УДК: 618.3/.5/.7-06:616.441-008.64]-08

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ
В СИСТЕМАХ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ
ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ: ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ**

14. 01. 01 — акушерство та гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Одеса — 2008

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології медичного факультету Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Гор­бачевського МОЗ України.

**Науковий консультант:**

 доктор медичних наук, професор, академік АМН України,

**Запорожан Валерій Миколайович,** Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

**Офіційні опоненти:**

 доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України

 **Маркін Леонід Борисович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2

 доктор медичних наук, професор **Камінський Вячеслав Володи­мирович**, Національна медична академія після­дипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології і репродуктології

 доктор медичних наук, професор **Андрієвський Олександр Геор­гійович,** Одеський обласний медичний центр МОЗ України, завідувач відділу гінекології

Захист відбудеться 28 травня 2008 року об 1100 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 Одеського ­дер­жав­ного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валі­ховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий 24 квітня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02

кандидат медичних наук, доцент Т.В.Стоєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За результатами численних досліджень, проведених в останнє десятиліття, захворювання щитоподібної залози увійшли до найважливіших медико-соціальних проблем (І.І.Дєдов і співавт., 2000; Г.А.Мельниченко, 2002; В.В.Фадєєв, 2004, 2006; D.Glinoer, 1999; J.H.La­zarus, 2002). В структурі ендокринної захворюваності розповсюдженість тиреоїдної патології серед населення України становить 51 %, досягаючи 70 % у Західному йододефіцитному регіоні. При цьому частота виникнення гіпотиреозу серед дорослих та дітей в Україні за останні 10 років зросла відповідно на 7,5 % і 4,3 % проти 0,5 % і 0,12 %, а розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку досягає 13,6-17,4 % (В.І.Паньків, 2005; В.А.Олійник, 2006; А.М.Тимченко, 2006).

Причиною розвитку симптомів гіпофункції щитоподібної залози можуть бути як порушення метаболізму тиреоїдних гормонів, так і недо­статнє їх утворення при дефіциті йоду (В.І.Кандрор, 2001; М.І.Балаболкін, 2005; A.Lewinski et al., 1993; K.Markou, 2001). Хоч і помірне, але тривале зниження концентрації гормонів щитоподібної залози, що є характерним для субклінічного гіпотиреозу, сприяє появі глибоких функціональних по­рушень з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної та інших сис­тем, викликає розвиток дистрофії і своєрідного набряку в різних органах і тканинах (Н.Б.Зелінська, 2002; М.І.Швед і співавт., 2002; D.A.Fisher, 1999; P.R.Larsen et al., 2003). Тому можна передбачити, що такі мульти­фокальні морфо-функціональні порушення в організмі жінки можуть суттєво погіршувати як перебіг самої вагітності та пологів, так і розвиток плоду. Більше того, вагітність, навіть фізіологічна, може поглибити дефіцит йоду в організмі і сприяти формуванню зобу або субклінічного гіпо­тиреозу (Т.М.Варламова і співавт., 2001; Г.А.Мельниченко, 2002; В.Є.Даш­кевич і співавт., 2004; G.Weber et al., 2003).

В літературі широко висвітлена роль вираженої недостатності продукції гормонів щитоподібної залози в патогенезі розвитку ускладнень вагітності і значно менше досліджена проблема субклінічного гіпотиреозу. Так, за даними науковців, частота передчасних пологів при гіпотиреозі становить 18-30 % (М.А.Коваленко, 2001; Л.В.Калугіна, 2002), розвиток різних форм анемій – у 18-60 % пацієнток (Б.А.Агаєв і співавт., 2001; Л.І.Яремчук і співавт., 2001; І.А.Тиха, 2002), гестозів – у 45-55 % вагітних (О.Н.Артанова і співавт., 1997; Н.Г.Кульмухаметова і співавт., 1999). Відмітимо також, що весь період ембріогенезу контролюється присутністю тиреоїдних гормонів, впливаючи на ріст і диференціацію кісткової тканини, розвиток структур мозку, дозрівання органів і систем, формування і функціо­нування імунної системи плода, кровотворення (Л.Е.Мурашко і співавт., 2000; В.В.Фадєєв і співавт., 2003; D.Glinoer, 1999). За даними дослідників при субклінічному гіпотиреозі у 22,7–49,0 % вагітних спостерігається дистрес плода, у 12,6–23,4 % діагностується асиметрична форма гіпо­трофії новонародженого (Г.А.Мель­ниченко і співавт., 1999; Е.Б.Яковлева і співавт., 2004; В.Є.Дашке­вич, 2005; D.Glinoer, 1999). Встановлено також, що 68,2 % новонароджених від матерів із субклінічним гіпотиреозом мають перинатальну енцефалопатію, 27,8 % – анемію (С.Є.Ісар і співавт., 2001; F.Delange, 1997; S.P.Porterfield et al., 1998), а частота розвитку аномалій зростає до 25 % (Е.П.Касаткіна і співавт., 2000), при цьому часті­ше уражаються центральна нервова (гідроцефалія, мікроцефалія, функціональна незрілість) і ендокринна системи (транзиторний гіпотиреоз новонароджених, вроджений гіпотиреоз, ендемічний кретинізм) (Ф.Деланж, 2000, В.Г.Помелова і співавт., 2000; Л.А.Щеплягіна і співавт., 2001; Н.А.Філімонова і співавт., 2003).

Як свідчать дані літератури, одним з провідних факторів, що забезпечує фізіологічний перебіг вагітності і повноцінний розвиток плода, є стан гемодинаміки в єдиній функціональній системі мати-плацента-плід (І.Ю.Кузь­міна, 1999; О.В.Кравченко, 2005). Враховуючи, що нестача тиреоїдних гор­монів в організмі приводить до цілої низки функціональних та морфологічних змін в органах і системах, можна передбачити їх визначальну роль у розвитку плацентарної дисфункції при субклінічному гіпотиреозі (О.М.Юзько і співавт., 2000; Е.А.Трошина, 2001). Додатковими факторами розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода при субклінічному гіпотиреозі можуть бути по­рушення реактивності в системі крові та еритроні (В.В.Рапян і співавт., 1998; В.Ф.Осташко, 1999), зміни центральної та периферичної гемодинаміки (Е.Т.Михайленко і співавт., 1999; Е.Б.Яковлєва і співавт., 2004), імунної системи організму (А.А.Нурбекова, 1995), а також посилення вільнора­дикального окиснення ліпідів та білків на фоні зниження антиоксидантного захисту організму (О.Ф.Трифонова і співавт., 1997; М.А.Лізин, 2004). Разом з тим на сьогодні не досліджено патогенетичних механізмів впливу порушень еритропоезу, клітинного та гуморального імунітету, кардіогемодинаміки і змін ВРОЛ на структурно-функціональні зміни в материнсько-плацентарно-плодовому комплексі, а запропоновані стандарти корекції кардіо- та гемомікроциркуляції, імунного дисбалансу та антиокси­дантного статусу організму виявились неприйнятними або низькоефективними у вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана згідно плану НДР Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського і є частиною держбю­д­жет­ної комплексної НДР МОЗ України "Розробка диференційованих методів корекції гемодинамічних та метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з патологією внутрішніх органів" 2006-2008 рр. (№ державної реєстрації 0106U003338), у виконанні якої дисертанткою здійснено формування груп вагітних, їх клініко-інструментальне обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих результатів.

**Мета дослідження.** Покращити стан здоров'я вагітних, попередити та знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень шляхом розробки і впровадження диференційованих програм ранньої діагностики, лікування і профілактики структурно-функціональних порушень у жінок із субклінічним гіпотиреозом.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стан здоров’я плода та новонароджених дітей від матерів із субклінічним гіпотиреозом.

2. Дослідити стан тиреотропно-тиреоїдної системи у вагітних з субклінічним гіпотиреозом у різні терміни гестації.

3. Дослідити морфо-функціональні зміни плодово-плацентарного комплексу при субклінічному гіпотиреозі в різні терміни вагітності.

4. Встановити особливості змін параметрів центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних із субклінічним гіпотиреозом у різні періоди гестації.

5. З’ясувати особливості реактивності системи крові у вагітних з субклінічним гіпотиреозом у різні терміни вагітності.

6. Дослідити вираженість і взаємозв’язок порушень імунної системи та процесів ліпопероксидації при вагітності на фоні субклінічного гіпотиреозу.

7. Дослідити патогенетичну доцільність та ефективність застосування гормонозамісної, імуномодулюючої, антиоксидантної та кардіоцитопротек­торної терапії при розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода у жінок із субклінічним гіпотиреозом.

8. Розробити диференційовані програми лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із субклінічним гіпотиреозом з врахуванням морфо-функціонального стану щитоподібної залози, плацентарного комплексу, гемодинаміки, імунного статусу та вільнорадикального окиснення ліпідів.

*Об’єкт дослідження.* Вагітні та породілі із субклінічним гіпотиреозом та їх новонароджені. Контрольна група здорових вагітних та новонароджених.

*Предмет дослідження.* Особливості клініко-параклінічних проявів субклінічного гіпотиреозу у вагітних жінок та його вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, стан плода і новонародженого та їх динаміка під впливом диференційованих програм лікування і профілактики.

*Методи дослідження.* Клінічне обстеження вагітних; лабораторні та біохімічні аналізи крові та сечі; ультразвукове дослідження щитоподібної залози, стану плацентарного комплексу, доплерометрія кровоплину в артерії пуповини плода, біофізичний профіль плода; доплер-ехокардіографія, ЕКГ вагітних; кардіотахографія плода; активність ПОЛ та стан АОСЗ (МДА, ДК, ПУ, СОД, ГО, ГВ, віт.Е, віт.А); імунний статус організму: зміни клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) та гуморальної (ЦІК, Ig G, M, A) ланок; гормони щитоподібної залози (ТТГ, Т3, Т4); морфо­мет­ричний аналіз крові (еритроцитів, лейкоцитів); морфологічне, гістологічне та електронно-мікроскопічне дослідження плаценти; статистична та ма­тематична обробка отриманих результатів за допомогою компютерних програм "Statistica v6" та "Excel".

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше запропоновано концепцію патогенезу розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом і розроблено програми їх лікування і профілактики на основі комплексного вивчення змін тиреоїдно-тиреотропного балансу, показників систоло-діастолічної функції серця, параметрів гемограми і поверхневої архітектоніки еритроцитів, вираженості імунного дисбалансу та порушень в системі про-антиоксидантного захисту і встановлено їх патогенетичну роль у механізмах розвитку та прогресування плацентарної дисфункції та дистресу плода:

- Вперше показано, що плацентарна дисфункція з відповідними структурно-морфологічними змінами плаценти і дистрес плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом є мультифакторними за патогенезом, тому можуть розвиватись і прогресувати при порушеннях у діяльності серцево-судинної системи (розвитку систолічної або діастолічної дисфункції міокарда з гіподинамією кровообігу), в системі крові (анемія з порушенням поверхневої архітектоніки еритроцитів), в імунній системі (дисбаланс в роботі клітинної та гуморальної ланок з розвитком вторинного імунодефіцитного стану), в системі вільнорадикального окиснення (гіперактивація перекисного окиснення ліпідів при зниженні функціональної здатності антиоксидантних систем захисту) або при комбінації вищеперерахованих факторів;

- Встановлено, що у жінок фертильного віку, хворих на субклінічний гіпотиреоз, в першій половині вагітності посилюються клінічні прояви гіпотиреозу, що проявляється розвитком гіпотиреоїдного, анемічно-гіпоксичного синдромів, вторинного імунодефіциту, гіперпероксидації, систоло-діастолічної дисфункції міокарда з формуванням гіподинамічного типу кровообігу. Комбінація цих синдромів з гіпотиреоїдним і визначає клініко-патогенетичний варіант перебігу захворювання та особливості формування плацентарної дисфункції у конкретної вагітної;

- Вперше показано, що вираженість клінічної симптоматики основного захворювання та розвиток плацентарної дисфункції та дистресу плода залежать від клініко-патогенетичного варіанту перебігу захворювання, тривалості гіпотиреозу, віку вагітної та терміну гестації, що й визначає програму диференційованого лікування, профілактики плацентарної дисфункції та післяпологового ведення пацієнтки і новонародженого;

- Пріоритетними даними є встановлення позитивного клінічного ефекту лікування плацентарної дисфункції та дистресу плода у вагітних із суб­клінічним гіпотиреозом оригінального імуномодулюючого препарату імуно­фану, який крім достовірного підвищення рівня CD3+-лімфоцитів за рахунок відновлення кількості CD4+-хелперів і CD8+-супресорів і зниження рівня В‑лімфоцитів (CD22+), Ig G, M, A і ЦІКів, проявляв помірний антиок­сидант­ний ефект за рахунок нормалізації функціонального стану макрофагів і попередження виникнення у них оксидативного стресу;

- Вперше показано високу клінічну ефективність лікування і профі­лактики плацентарної дисфункції та дистресу плода корвітином, який володіє вираженою кардіоцитопротекторною (що проявилась достовірним покра­щенням структурно-функціонального стану плаценти, відновленням гемо­мікроциркуляції, нормалізацією систолічної та діастолічної функції міокарда), антиоксидантною (про що свідчить вірогідне зниження активності ПОЛ і від­нов­лення функціональної здатності антирадикальних систем захисту) та імуномодулюючою дією (на що вказує достовірне збільшення кількості та функціональної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів і нормалізація гуморальної ланки імунітету) при субклінічному гіпотиреозі у вагітних різного віку та терміну гестації.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначено особливості протікання вагітності на фоні субклінічного гіпотиреозу, розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода і виділено окремі клініко-патогенетичні варіанти перебігу хвороби, що дозволило розробити комплекс високоінформативних неінвазивних критеріїв діагностики плацентарної дисфункції і дистресу плода та прогнозування розвитку ускладнень вагітності та пологів. Виділені наступні маркери діагностики:

- синдром плацентарної дисфункції і дистресу плода – з 20 тижнів гестації – за зниженням параметрів доплерометрії швидкості кровоплину в артерії пуповини, з 30 тижнів вагітності – за сумою балів біофізичного профілю плода;

- субгіпотиреоїдний синдром – за підвищенням рівня тиротропного гормону при нормальній концентрації тиреоїдних гормонів та відсутності антитіл до тиропероксидази;

- гіпоксично-анемічний синдром – за наявністю мікроцитарної анемії;

- синдром систоло-діастолічної дисфункції серця – за результатами доп­ле­р-ехокардіографії – збільшення розмірів порожнин серця, зниження фракції викиду та порушення кровонаповнення шлуночків;

- синдром вторинного імунодефіциту – за зниженням рівня і функціо­наль­ної активності Т-системи лімфоцитів (CD3+) і зростанням кількості В-лімфоцитів (CD22+) і циркулюючих імунних комплексів;

- синдром гіперпероксидації – за підвищенням концентрації МДА, ДК і зниженням активності СОД та глютатіону відновленого.

Розроблено, апробовано та впроваджено в клінічну акушерську практику диференційовані патогенетично обгрунтовані програми ведення вагітності, яка протікає на фоні різних клініко-патогенетичних варіантів субклінічного гіпотиреозу:

а) вагітним, субклінічний гіпотиреоз у яких протікає на фоні вираженого вторинного імунодефіцитного стану та/або анемічно-гіпоксичного синдрому доцільно призначати медикаментозний комплекс, який на фоні постійної замісної гормональної терапії L-тироксином в дозі 1,9 мкг/кг/добу передбачає включення імуномодулятора імунофану по 1 мл внутрішньом'язево через день, на курс лікування 10 ін'єкцій (патент UA 81066 МПК А61К 31/195 А61Р 37/02 "Спосіб лікування вагітних із фетоплацентарною недостатністю");

б) у вагітних із субклінічним гіпотиреозом при клінічному переважанні синдрому гіперпероксидації та/або систоло-діастолічної дисфункції серця в комплексну медикаментозну терапію необхідно крім гормонозамісного лікування включати цитопротектор з антиоксидантними властивостями корвітин в дозі 0,5 г/добу на 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно, протягом 10 днів (патент UA 81068 МПК А61К 31/79 А61Р 9/14 "Спосіб лікування вагітних із гіпоксією плоду).

Врахування при лікуванні і проведенні профілактичних міроприємств особливостей перебігу окремих клініко-патогенетичних варіантів захворю­вання, тривалості і вираженості субклінічного гіпотиреозу, віку вагітної та терміну гестації забезпечує максимальний ступінь терапевтичної ефективності за рахунок ліквідації плацентарної дисфункції у вагітної та дистресу у плода.

З метою ранньої діагностики і своєчасного лікування та профілактики розвитку можливих акушерських ускладнень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом у регіонах зобної ендемії запропоновано алгоритми планування, ведення вагітності та післяпологового періоду:

- При плануванні вагітності у жінок, які проживають у ендемічному зобному регіоні, доцільно проводити скринінгове дослідження рівня ТТГ та антитіл до тиропероксидази. При нормальному значенні ТТГ проведення профілактичної терапії йодидом калію, при ТТГ > 2 мОд/мл призначається замісна гормональна терапія L-тироксином.

- Всім вагітним із дифузним зобом при взятті на облік проводиться скринінгове визначення рівня ТТГ та антитіл до тиропероксидази для виявлення субклінічного гіпотиреозу. При встановленні діагнозу визначається клініко-патогенетичний варіант його перебігу і проводиться диференційоване лікування. Повторне обстеження і лікування проводиться в такі критичні періоди: в 20-22 тижні за умови діагностики плацентарної дисфункції, в 30-32 тижні при зниженні біофізичного профілю плода на фоні плацентарної дисфункції, в 38 тижнів – з метою підготовки до пологів. Родорозрішення проводиться через природні пологові шляхи.

- В післяпологовому періоді проводиться обов'язковий повторний контроль ТТГ у матері кожних 3 місяці лактаційного періоду для корекції дози L-тироксину та визначення рівня ТТГ у новонародженого на 7–14 день життя для виявлення вродженого гіпотиреозу.

За матеріалами проведених досліджень розроблено та видано затверджені МОЗ України методичні рекомендації "Ендокринна патологія і вагітність", "Артеріальна гіпертензія у вагітних: діагностика, акушерська тактика і лікування", два інформаційні листи: "Метод корекції порушень пероксидації у вагітних із субклінічним гіпотиреозом йодвмісним препаратом Йодомарин-200", "Метод корекції імунних порушень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом Корвітином", розділи "Захворювання ендокринної системи й обміну речовин" та "Захворювання крові та органів кровотворення" у підручнику "Медсестринство в терапії". Співавтор посібника "Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях", співавтор монографії "Проблеми остеопорозу" за редакцією проф. Л. Я. Ко­вальчука (2002 р.) в підрозділі "Первинний гіпотиреоз". Пріоритетність результатів дослідження підтвер­джується двома патентами на винахід.

Наукові розробки впроваджені в клінічну акушерську практику лікувально-профілактичних закладів України (м.м. Київ, Одеса, Тернопіль, Чернівці, Рівне, Львів, Івано-Франківськ, Луцьк, Ужгород) та в навчальний процес кафедр акушерсько-гінекологічного профілю Тернопільського медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, Одеського державного медичного університету, НМАПО ім. П.Л.Шупика, Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, Івано-Франківського медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Ужгородського національного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в роботі матеріали є особистою працею здобувача. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, огляд літературних джерел з досліджуваної проблеми, проаналізовано перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у жінок із субклінічним гіпотиреозом, які проживають в ендемічному регіоні. Дисертанткою виконано комплексне клінічне дослідження, забір і підготовку біологічного матеріалу для лабораторних досліджень, вивчено гормональний тиреоїдний статус, стан центральної та периферичної гемодинаміки, біофізичний профіль плода, показники окисно-відновного балансу та імунної системи, проведено лікування вагітних згідно із запропонованими схемами диференційованої терапії ускладнень вагітності. Автор самостійно здійснила аналіз і статистичну обробку даних, апробацію матеріалів дисертації та підготовку до друку наукових праць. Всі розділи дисертації написані здобувачем особисто. Матеріали кандидатської дисертації в написанні докторської дисертації не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації** проведена на засіданні кафедр акушерства і гінекології, внутрішньої медицини з ендокринологією та імунологією, нормальної фізіології, гістології з ембріологією, патологічної анатомії та судово-медичної експертизи, фармакології з клінічною фармацією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горба­чевського 04 грудня 2007 року, протокол № 9. Основні положення і результати роботи доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції "Актуальні питання патології щитовидної залози у населення в зоні зобної ендемії" (Тернопіль, 2001), Міжнародному конгресі "Менопауза і репро­дуктивне здоров’я жінки" (Тернопіль, 2003), VІІ з’їзді Все­українського лікарського товариства (Київ, 2003), Міжнародному конгресі "Акушерство і гінекологія: новини року" (Тернопіль, 2004), Всеукраїнській науково-прак­тичній конференції "Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології" (Тернопіль, 2004), ХLVІІ Підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" (Тернопіль, 2004), Підсумковій конференції співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика (Київ, 2006), ХLІХ підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2006), II Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2006), науково-практичній конференції "Ендокринна система за умов йодного дефіциту" (Коломия, 2006), науково-практичній конференції "Здобутки та перспективи внутрішньої медицини" (Тернопіль, 2006), ХІ Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, присвяченому 50-річчю заснування ТДМУ (Тернопіль, 2007 року), науково-практичній конференції "Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії" (Тернопіль, 2007), VII з'їзді ендокринологів України (Київ, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції "TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика" (Тернопіль, 2007), науково-практичній конференції з між­народною участю "Медико-біологічні аспекти діагностичного про­це­су" (Львів-Рівне, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 48 наукових праць, серед яких: 23 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (11 – одноосібні), 16 – тези доповідей на наукових форумах, 2 інформаційних листи, 2 патенти України на винахід, 2 методичних рекомендації, у співавторстві 1 монографія, 1 посібник, 1 підручник.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація викладена на 320 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, опису об'єкту і методик дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів та списку використаних літературних джерел, який включає 553 роботи (серед них 334 – кирилицею, 219 – латиною), та додатків. Дисертація ілюстрована 87 таблицями та 28 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач проведено динамічне клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження 356 жінок. Серед них у 274 вагітних верифіковано діагноз субклінічного гіпотиреозу. Обстежувані пацієнтки були розділені на групи в залежності від способу лікування наступним чином: **І група** (контроль) – 52 здорових вагітних жінки, 61 пацієнтка **ІІ групи** (порівняння) отримувала стандартну медикаментозну терапію, яка передбачала призначення вітамінних комплексів, антигіпоксичної терапії з обов'язковим включенням препа­ра­тів йоду, 66-и вагітним **ІІІ групи** до вищевказаного стандартного ме­дикаментозного комплексу додатково включали L-тироксин в дозі 1,9 мкг/кг/добу, у 72 вагітних **ІV групи** до вищевказаної комплексної медикаментозної терапії включено синтетичний імуномодулятор з анти­оксидантними властивостями імунофан по 1 мл розчину через день, на курс лікування 10 ін'єкцій, в медикаментозний комплекс 75 вагітних **V групи** передбачено призначення ангіопротектора з імуномодулюючими власти­востями корвітину у дозі 0,5 г/добу на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно протягом 10 днів. Другу контрольну групу становили 30 здорових невагітних жінок фертильного віку.

Кожна група обстежуваних вагітних була розділена на три підгрупи в залежності від віку та терміну гестації. У віковій категорії від 19 до 28 років було 192 вагітних, до 18 років обстежено 78 і старших понад 29 років – 56 пацієнток. У І триместрі всього обстежено 93, у ІІ триместрі – 115 і у ІІІ триместрі – 118 вагітних. Дослідження стану новонароджених, перебігу пологів та морфологію плаценти проведено у 148 пацієнток.

Обов’язковий обсяг досліджень включав: вияснення анамнезу, прове­ден­ня об’єктивного обстеження органів і систем, а також ЕКГ, загальний аналіз крові (з визначенням рівня еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів із лейкограмою, ШОЕ, гематокриту) та сечі, біохімічні тести: вміст білка та його фракцій, креатиніну, сечовини і білірубіну, трансаміназ (АсАТ, АлАТ), К, Na, Ca, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щіль­ності, тригліцеридів, -ліпопротеїнів. Про стан згортального потенціалу крові судили за концетрацією фібриногену, часом рекальцифікації, протромбінового індексу. Стан щитоподібної залози характеризували пальпаторно з оцінкою розмірів за класифікацією ВООЗ (2001), а також за допомогою УЗД-обсте­жен­ня апаратом "AU BIOMEDIKA" з датчиком 7,5 МГц. Функціональний стан ЩЗ визначали за результатами концентрації ТТГ, Т4, Т3 та рівня антитіл до тиропероксидази, тироглобуліну і мікросомальної фракції у сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів БАТ (м. Харків). Визначення концентрації йоду проводили у разових порціях сечі згідно реакції Sandell-Кolthoff за методом Dunn et. al. в лабораторії НДІ ендокринології ім. В.П.Комісаренка (Київ).

Стан плацентарного комплексу і плода оцінювали за допомогою УЗ сканування (апарат фірми “Радмір” ULTIMA PRO-30), кардіотахографії та біофізичного профілю плода (БПП). Враховували біпаріетальний розмір голівки, довжину стегна, товщину, стан і зрілість плаценти, кількість навколоплідних вод, їх характер, частоту та характер серцебиття, стан внутрішніх органів плода. Ступінь зрілості плаценти оцінювали за G. Grannum. Ступінь плацентарної гемодинаміки визначали за доплерометрією швидкості кровоплину в артерії пуповини і оцінювали згідно з діагностичними критеріями (Наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р.).

Морфологічне дослідження плаценти (огляд, маса, площа, діаметр, товщина) проводили з різних ділянок. Оцінювали кількість котиледонів, наявність ділянок інфарктів, кальцинатів, петрифікатів та крововиливів. Гістологічні зрізи, товщиною 7-10 мкм, фарбували гематоксиліном і еозином або фуксилін-пікрофуксином за Ван-Гізоном, які розглядали під світловим та стереомікроскопом МБС-9 при збільшенні у 140-200 разів. Оцінка пато­логічних змін у плаценті проводилась на основі класифікації В.А.Цинзерлінга і співавт. (1998). Ультраструктурний аналіз гемомікроциркуляторного русла плаценти вивчали за допомогою ПЕМ-125К та РЕМ-125 з наступним фотографуванням при збільшеннях від 2000 до 25000 разів.

Центральну та периферичну гемодинаміку у вагітних вивчали за допомогою Ехо-КГ дослідження в М-, В- та D (doppler) режимах (на апараті "Алока SSD-2000" датчиком з частотою 2,5 МГц). Визначали розміри стінок лівого передсердя (ЛП), лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка (ПШ) та товщину їх стінок, швидкість циркулярного скорочення міокарду (Vcf). Вираховували фракцію викиду ЛШ (ФВ), ударний (УІ) і серцевий (СІ) індекси, загальний периферичний опір судин (ЗПОС), а також частоту серцевих скороченнь (ЧСС, уд/хв) і артеріальний тиск (АТ, мм. рт. ст.). Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за величинами максимальної швидкості потоків раннього (Е) та пізнього (А) наповнення, їх співвідношення Е/А, часу ізоволюметричної релаксації шлуночків (IVRT).

Додатково проводився морфометричний аналіз еритроцитів на гематоло­гічному аналізаторі “Micros Cobas” з визначенням середнього об'єму еритроцитів (СОЕ), середнього діаметру еритроцитів (D), товщини еритроцитів (ТЕ), показника сферичності (ПС), а також розподілу еритроцитів за формою та діаметром. Поверхневу архітектоніку еритроцитів вивчали за методикою Г.І. Козинця і співавт. (2002).

Стан імунної системи оцінювали шляхом визначення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляцій – Т-хелперів (CD4+) і Т-супресорів (CD8+) за допомогою мишачих моноклональних антитіл (МКА LT "Сорбент" (Москва) у реакції непрямої поверхневої імунофлюоресценції. Стан гуморального імунітету оцінювали за загальною кількістю В-лімфоцитів (CD22+), концентрацією імуноглобулінів (Ig) класів M, G, A та рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які визначали методом селективної преципітації у 3,75 % поліетиленгліколі фотоколориметруванням (П.В.Барановський і співавт., 1982).

Оцінку про- і антиоксидантного захисту проводили шляхом визначення в сироватці крові рівня малонового диальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК), перекисоутворення (ПУ), глутатіону відновленого (ГВ) і окисненого (ГО), активності супероксиддисмутази (СОД) за модифікованими методиками (Е.Е.Дубініна, 1984), концентрацією вітамінів А і Е (Р.Ч.Черняускене і співавт.,1983).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили в створеній базі на основі комп’ютерних програм SPSS (v.13.0) Standart Version та Statistica v.6 (StatSoft, Inc., США). Для порівняння середніх значень між групами або зсуву показників до і після лікування використовували спарений і неспарений t-тест Ст'юдента або критерій Фішера. Кореляційний аналіз проводився за методом Пірсона та Спірмена, правомірність яких оцінювали за критерієм Блекмана (С.Н.Лапач і співавт., 2000).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вихідному стані в усіх пацієнток проведено аналіз супутньої екстрагенітальної патології і встановлено, що в групі здорових вагітних в еутиреозі частота запальних та імуноком­петентних хвороб (бронхіту, гастриту, пієлонефриту) діагностувалась в 2-5 разів рідше, ніж у пацієнток із субклінічним гіпотиреозом. Одночасно у в­агіт­них із СГ суттєво переважали захворювання серцево-судинної системи (вегетосудинна дистонія, пролапс мітрального клапана) та кровотворення (анемія). Крім того, в анамнезі у пацієнток із СГ достовірно частіше діагно­стували різні порушення менструального циклу (у 38,3 % проти 8,7 % в контрольній гру­­пі), самовільне переривання вагітності (27,7 % проти 11,5 %) та передчасні пологи (15,3 % проти 7,7 %). Найвираженішою патологією серед ускладнень попередніх вагітностей були плацентарна дисфункція (41,6 %), дистрес плода (44,5 %) та анемія вагітних (46,0 %), які поєдну­ва­лись між собою більше, ніж у 45 % випадків і супроводжувались зростанням частоти затримки розвитку плода у 16,1 % жінок. В контрольній групі вказана патологія зустрічалась значно рідше, відповідно у 19,2 %, 26,9 % та 23,1 % випадків (Р<0,05). Перебіг пологів у обстежених жінок за даними катамнезу ускладнювався переважно слабкістю пологової діяльності (31,4 %), що часто завершувалось оперативним розродженням (20,4 %), а у 5,8 % випадків – гіпо­тонічною кровотечею. У жінок без гіпотиреозу ці ускладнення зустрі­ча­лись відповідно у 2,7 та 1,4 рази рідше. В післяпологовому періоді у жінок із субклінічним гіпотиреозом часто спостерігали субінволюцію матки (17,5 %) та порушення лактації (31,4 %), в контрольній групі відповідно такі ускладнення відмічено лише у 3,8 % та 11,5 %, тобто у 4,6 та 2,7 рази менше (Р<0,05).

Саме порушення гормональної регуляції при вагітності у жінок із СГ могли стати причиною порушень пологової діяльності (32,1 %) у вигляді слабкості чи дискоординації, що сприяло зростанню проведення в даній групі пацієнток оперативних втручань: збудження пологової діяльності (28,8 %), кесарського розтину (19,7 %), накладання акушерських щипців (3,3 %) та ручного видалення частин посліду (23,0 %).

В післяпологовому періоді відмічалось зростання частоти виникнення гіпотонічних кровотеч (8,4 % проти 5,8 % в групі з еутиреозом), субінволюції матки (18,6 % і 9,6 %,) та порушення лактації (24,1 % і 5,8 %). Більшість дослідників (Л.В.Калугіна, 2002, М.А.Коваленко, 2001) вказують, що саме за рахунок порушення координаційного зв'язку між щитоподібною залозою і плодовим яйцем можуть виникати порушення процесів імплантації, ембріогенезу, розвитку та дозрівання плаценти і плода.

Тому, отримана статистично достовірна різниця в частоті розвитку ускладнень вагітності та пологів стала обгрунтуванням для дослідження клінічної ефективності гормонозамісної терапії тироксином у групі вагітних із субклінічним гіпотиреозом. При цьому у 128 (46,7 %) із 274 обстежених вагітних із СГ виявлено збільшення розмірів щитоподібної залози у вигляді дифузного зобу І ступеня та у 76 (27,2 %) – ІІ ступеня, що були діагностовані до вагітності. У решти 70 (25,6 %) вагітних діагноз дифузного зобу І-ІІ ступеня виставлено в ІІ триместрі вагітності. При цьому відмітимо, що лише 175 (63,9 %) вагітних пред'являли скарги різного характеру, пов'язані з дисфункцією ЩЗ.

При УЗД щитоподібної залози відсутність ознак зміни ехоструктури відмічено у 159 (58,1 %) вагітних. Неоднорідна ехоструктура ЩЗ з наявністю дрібних (діаметром від 2 до 4 мм) гіпоехогенних включень виявлена у 115 (41,9 %) вагітних із СГ. В той же час у групі жінок з еутиреозом при фізіологічному перебігу вагітності показники об'ємів лівої (4,38±0,42) см3 і правої (5,17±0,55) см3 долей, а також загальний об'єм (9,56±0,94) см3 і загальна маса (10,13±1,04) г ЩЗ залишались близькими до нормативних значень поза вагітністю. В цілому, у вагітних із СГ відмічено достовірне збільшення усіх параметрів ЩЗ вже у І триместрі: об'єм лівої долі збільшився у 2,2 рази, правої – в 1,8 рази, загальний об'єм та загальна маса – удвічі. В ІІ та ІІІ триместрах вагітності усі вказані показники стабілізувались.

Проведена оцінка функціональної активності ЩЗ в усіх групах вагітних в динаміці у кожному триместрі гестаційного періоду та після пологів виявила, що у здорових невагітних жінок рівень ТТГ і Т4 були в межах середніх значень нормативних показників. В той же час вміст загального трийод­тироніну (Т3) – (1,44±0,08) нмоль/л в окремих випадках наближався до верхніх допустимих значень норми, що можна обгрунтувати проживанням цих пацієнток у йододефіцитному регіоні та трактувати як реакцію компенсації. При фізіологічній вагітності відмічається незначна тенденція до підвищення рівня Т3 та Т4, при достовірно вищому значенні ТТГ, які, проте, не виходили за межі фізіологічної норми. В другому триместрі підвищена функціональна активність ЩЗ стабілізується.

Дослідження рівня тиреоїдних гормонів у вагітних із СГ в різні терміни гестації виявило поглиблення декомпенсації регуляторних механізмів у роботі тиротропно-тиреоїдної системи. Так, в першому триместрі на фоні підви­щеного рівня ТТГ до (5,31±0,23) мОд/мл відмічали нормальні величини рів­ня Т3 і Т4. Проте, в другому триместрі концентрація ТТГ значно зросла до (7,41±0,28) мОд/мл, що зумовило достовірне зниження рівня Т4 до (64,3±0,89) нмоль/л. Закономірно також відмічається відносно незначне зниження рівня гормонів Т3 і Т4 в третьому триместрі при подальшому зростанні ТТГ до (11,93±0,23) мОд/мл. Такі особливості взаємодії тиреоїдних гормонів можна пояснити включенням в регуляцію роботи ЩЗ гормонів, які виробляються щитоподібною залозою плода та плацентарним комплексом. Після пологів у пацієнток із еутиреозом вже протягом першого місяця відмічається швидка трансформація гормонального гомеостазу ЩЗ до норми. Одночасно, у 30 (49,2 %) пацієнток із субклінічним гіпотиреозом навіть через 6 місяців рівень ТТГ не повернувся до норми, хоча у частини пацієнток спостерігалось його достовірне зниження до (2,16±0,24) мОд/мл. В цілому була встановлена пряма кореляційна залежність вираженої тиреоїдно-тиреотропної недостатності від віку вагітних (r=0,247; Р=0,042) та терміну гестації (r=0,413; Р=0,033).

На можливий зв'язок розвитку субклінічного гіпотиреозу з йодним дефіцитом у цих обстежених вказували результати дослідження у них йодурії, яка в третьому триместрі у вагітних була нижче норми (100 мкг/л) і медіана екскреції становила 66 мкг/л, що свідчило про виражений йододефіцит. В той же час, у здорових вагітних йодурія становила 137 мкг/л, а медіана його екскреції дорівнювала 108 мкг/л. Саме ці отримані результати зниженої йодурії у вагітних із СГ та її посилення в процесі вагітності і стали обгрунтуванням для включення в програму лікування і профілактики розвитку ускладнень у цих вагітних препаратів йоду.

При цьому зауважимо, що застосування стандартної медикаментозної терапії, яка включала 200 мкг йодиду калію у 61 вагітної із субклінічним гіпотиреозом не викликало достовірних змін функціонального стану ЩЗ та гормонального статусу пацієнток у жодному терміні гестації. Тобто тире­о­троп­но-тиреоїдна система у вагітних із СГзнаходиться в стані значного функ­ціонального напруження, яке приводить до декомпенсації її функції і клінічно проявляється підвищенням ТТГ при нормальних значеннях Т3 і Т4, а також появою у значної кількості вагітних суб'єктивних і об'єктивних проявів гіпотиреозу, які не компенсуються загальноприйнятими методами терапії. Одночасно, у цих пацієнток значно частіше розвиваються різноманітні ускладнення перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, що й стало обгрунтуванням для призначення таким вагітним гормональної замісної терапії тироксином у дозі 1,9 мкг/кг/добу.

Після лікування тироксином 66 вагітних із СГ у 37 (56,1 %) обстежених виявлено достовірне зменшення розмірів ЩЗ та об'єктивних проявів гіпотиреозу. Скарги, пов'язані з дисфункцією ЩЗ, пред'являли 29 (43,9 %) вагітних. При цьому йодурія у цих вагітних була в межах норми, медіана екскреції йоду становила 92 мкг/л. При повторному УЗД виявлено суттєве покращення ехогенної структури ЩЗ та достовірне зменшення її розмірів. В І триместрі відмічено нормалізацію об'ємів та маси долей ЩЗ. Засто­сування тироксину в ІІ та ІІІ триместрах сприяло достовірному зменшенню загального об'єму залози на 20,1 % та її маси на 13,7 %. Результати УЗД ЩЗ через 1-3 місяці після пологів свідчили про нормалізацію її розмірів та ЕХО-структури в усіх пацієнток.

Одночасно у цих вагітних суттєво покращувався гормональний стан тиреотропно-тиреоїдної системи незалежно від терміну вагітності. Так, рівень ТТГ знизився в усіх підгрупах вагітних до норми, що сприяло нормалізації синтезу вільного Т4 (98,4-104,7) нмоль/л. При цьому, найбільш виражена пози­тивна динаміка гормонального статусу ЩЗ при застосуванні тироксину відмі­че­на в ІІ триместрі, де рівень ТТГ зменшився у 2,3 рази, а вільний Т4 збіль­­шив­ся у 1,4 рази. Різке зниження ТТГ в ІІІ триместрі (у 3,8 рази) не при­во­дило до розвитку гіпертиреозу в кінці вагітності, про що свідчить ста­біль­не, у 1,4 рази збільшення рівня вільного Т4. В післяпологовому періоді че­рез 3 місяці рівень ТТГ знижувався до даних невагітних жінок, а Т3 і Т4 залишались в межах норми.

Відсутність повної нормалізації структури і функціональної активності ЩЗ у вагітних, які отримували лише замісну гормональну терапію, а також свідчення більшості дослідників про імунокомпетентний генез субклінічного гіпотиреозу, обгрунтовували доцільність включення в комплексну терапію вагітних із СГ імуномодулятора імунофану. Після курсу такого лікування у 56 (77,8 %) обстежених із 72 вагітних відмічено зменшення розмірів зоба. Скарги, пов'язані з дисфункцією ЩЗ, пред'являли лише 18,1 % пацієнток, йодурія була в межах норми і медіана екскреції становила 94 мкг/л. При повторному УЗД ЕХО-структура ЩЗ суттєво покращувалась і реєструвалась переважно однорідна, з чіткими контурами тканина залози. Разом з тим, зменшення діаметрів долей щитоподібної залози проходило повільно, а показники об'єму і маси ЩЗ у обстежених вагітних в ІІІ триместрі змінювались не достовірно, не повністю відновлювалася і функціональна активність ЩЗ. Так, нормалізацію рівня ТТГ після курсу імуномодулюючої терапії встановлено лише у 88,9 % пацієнток, переважно у І та ІІ триместрах вагітності. В ІІІ триместрі теж спостерігалось достовірне зниження ТТГ, проте його значення коливались в межах 2,06-3,58 мОд/мл. При цьому лише в І триместрі гестації відмічено нормалізацію концентрації в крові Т4 та Т3. У ІІ і, особливо, ІІІ триместрі ва­гіт­ності вище вказана комплексна терапія не приводила до повного відновлення тиреотропно-тиреоїдного гормонального гомеостазу, що можна пояснити розвитком у цих вагітних не лише функціональних, але й структурних порушень у ЩЗ. Тому в іншій групі вагітних із СГ проведено комплексне лікування з включенням кардіо­цитопротектора з імуномодулюючими властивостями корвітину.

При цьому у 67 (89,3 %) з 75 вагітних із СГ, лікованих корвітином, на­ступило достовірне зменшення розмірів ЩЗ та клінічних проявів СГ. Скарги, пов'язані з дисфункцією ЩЗ, пред'являли лише 8 (10,7 %) вагітних даної групи. Йодурія була в межах норми, медіана екскреції становила 106 мкг/л. При УЗД ЩЗ відмічено чіткість її контурів, рівномірну ЕХО-структуру тканини залози. Нормалізацію показників об'єму і маси щитоподібної залози досягнуто і в ІІІ триместрі вагітності. Структурні зміни ЩЗ супро­воджувались норма­лізацією гормональної функції тиреотропно-тиреоїдної системи в усіх термінах вагітності, про що свідчить достовірне зниження рівня ТТГ в усіх триместрах вагітності в 2,5-4,5 рази від вихідного рівня та нормалізація значень Т3 і Т4.

При УЗД стану плацентарного комплексу та плода в усіх обстежуваних вагітних із СГ виявлено суттєві порушення у вигляді передчасного старіння плаценти, підвищення ехогенності окремих ділянок, дрібнозернистість структури тканини плаценти з потовщеною нечіткою базальною мембраною, гіпоплазією на фоні порушення мікроциркуляції, петрифікації та розширених міжворсинкових просторів.

Паралельно проведена доплерометрія швидкості кровоплину в артерії пуповини відображала патологічний стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти. Після курсу стандартної терапії залишався патологічний сповіль­нений кровоплин, який характеризувався підвищеними систоло-діастолічним (2,69±0,11), резистентності (0,69±0,02) та пульсаційним (0,84±0,06) індек­сами. Як наслідок, лише у 37 (60,66 %) пацієнток вислуховували покращення серцебиття, збільшення рухової активності плода, частоти епізодичних дихальних рухів та індексу дихальних рухів. Суттєво зменшилась БЧСС (до 153,8±1,4 уд/хв), але ці параметри ще достовірно відрізнялись від аналогічних показників групи порівняння (Р<0,05). В загальному оцінка біофізичного профілю плода після курсу стандартної терапії зросла в середньому до 7 балів (при нормі 9 балів).

При оцінці стану новонароджених виявлено, що призначення стандартної терапії не викликало достовірного покращення оцінки плода за шкалою Апгар, зростання маси новонароджених та змін органометричних параметрів плаценти. Маса новонароджених не перевищувала 3010 г, зріст – 49 см. Маса плаценти була достовірно меншою на 17,3 % в порівнянні з пацієнтками в еутиреозі, а середня площа поверхні – на 40,9 %, при цьому плацентарно-плодовий коефіцієнт залишався в межах норми – 0,14, що свідчило про наявність синдрому затримки розвитку плода.

Вищеописані порушення у стані ФПК підтверджені морфологічними змінами у плаценті, які відображають компенсаторно-пристосувальні процеси на гормональні, окисно-відновні та імунні порушення при СГ, внаслідок чого проходить потоншення і збільшення довжини синцитіо-капілярних мембран, поява великої кількості дрібних ділянок кальцинозу базальної пластинки та строми ворсин, артеріоли і венули стовбурових і якірних опорних ворсин "замуровані" в щільну фіброзну і колагенізовану строму. Характерною особливістю неворсинчастих структур плаценти було посилення ознак дистрофії і загибелі цитотрофобласту в септах, клітинних острівцях внаслідок масивного фіброзування.

Проведення курсу стандартної медикаментозної терапії суттєво не вплинуло на гісто-морфологічну структуру плаценти у вагітних із СГ. І після лікування епітеліальний покрив ворсин був потоншеним, виявлялись великі його дефекти, заповнені фібриноїдом. В набряклій стромі ворсинок виявляли мікроциркуляторні порушення у вигляді розширених просвітів гемокапілярів та венул із стазом крові. Цитоплазма ендотеліоцитів набрякла з деструктивно зміненими органелами та осміофільними, пікнотичними ядрами. Подібні структурно-функціональні УЗД та гісто-морфологічні зміни плацентарного комплексу у вагітних із СГ підтверджені в дослідженнях Л.В.Пахаренко (2004), А.М.Лізина (2005). Автори також відмічають недостатню клінічну ефективність загальновживаної стандартної терапії для корекції вищеописаних змін, тому, пропонують застосовувати додаткові медикаментозні засоби (А.Г.Коломійцева і співавт., 1999, О.В.Грищенко і співавт., 2001, Ю.С.Пара­щук і співавт., 2002, Л.В.Пахаренко, 2003).

Результати наших досліджень свідчать, що у пацієнток, які отримували комплексну терапію з включенням тироксину, при динамічному УЗ до­слідженні плаценти через 20-30 днів після лікування у 69 % відмічено відповідність стадії дозрівання плаценти терміну вагітності. Одночасно виявлялась менша кількість гіперехогенних ділянок. Базальна мембрана була більш чіткою, розширення міжворсинкового простору та петрифікати по краю плаценти виявляли лише у окремих пацієнток. Гістологічне дослідження плацент у породіль цієї групи показало, що структурна організація елементів плаценти зазнає менших деструктивних змін. Поряд з неглибокими розладами гемодинаміки і явищами деструкції ворсин виявлялись пристосувально-компенсаторні процеси, що в цілому забезпечувало повноцінну функціо­нальну здатність плаценти. Субмікроскопічні дослідження плаценти в умовах застосування тироксину свідчать про суттєве покращення функціонування мікроциркуляторного русла і посилення функціональної активності синци­тіотрофобласту та цитотрофобласту ворсин. Однак, у значної частини породіль також виявлено склеротичні зміни ворсин плаценти, збіднення капілярної сітки, розширення і переповнення кров'ю венул, потовщення базальної мембрани з відкладанням солей кальцію та утворенням окремих вогнищ лімфо-гістіоцитарної інфільтрації.

Покращення структурно-функціонального стану плаценти після курсу гормонозамісної терапії тироксином сприяло підвищенню оцінки біофізичного профілю плода до (8,1±0,2) бала за рахунок збільшення рухової активності плода, частоти та індексу дихальних рухів, тонусу плода, об'єму навколопло­дових вод при нормалізації параметрів нестресового тесту (КТГ), що проявлялось зниженням БЧСС до (145,3±1,8) уд./хв та зростання кількості, тривалості та амплітуди акцелерацій відповідно на 34,1 %, 9,2 % та 8,1 %, децелерації поодинокі. Проте оцінка КТГ за шкалою W. Fisher становила лише (7,2±0,4) бала. Водночас при доплерометрії швидкості кровоплину в артерії пуповини у 40,9 % пацієнток залишались ознаки патологічного сповільненого кровоплину, про що свідчили підвищення індексів рези­стентності (0,67±0,01), систоло-діастолічного (2,46±0,12) та пульсаційного (0,82±0,06). В цілому, включення в комплекс лікування вагітних із СГ тироксину сприяло достовірному покращенню показників стану плода, зменшенню проявів дистресу та плацентарної дисфункції, проте дана терапія виявилась достовірно ефективною лише у вагітних вікової групи 19-28 років, а у юних пацієнток та жінок, віком понад 29 років, спостерігалась тільки тенденція до покращення стану ФПК.

Значно кращі результати лікування отримано у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, в комплексне лікування яких крім тироксину включали імунофан або корвітин. Так, після включення до комплексної терапії з тироксином імунофану УЗД-ознаки хронічної плацентарної дисфункції виявлялись лише в ІІІ триместрі гестації і проявлялись незначною кількістю звапнень різного розміру, розміщених дифузно, що надавало плаценті вигляду дрібнозернистої структури. Базальна мембрана чітка, не потовщена, міжворсинковий простір не розширений. Товщина та зрілість плаценти в подальшому відповідали терміну гестації. Одночасно у цих породіль покращувалась гістологічна структура плаценти за рахунок збільшення кількості дрібних термінальних спеціалізованих ворсин, їх гіперкапіляризації та гіперплазії ендотелію капілярів. Появлялась велика кількість синцитіальних вузликів та витончення синцитіокапілярних мембран.

Застосування імуномодулюючої терапії в лікуванні плацентарної дисфункції у вагітних із субклінічним гіпотиреозом сприяло підвищенню оцінки біофізичного профілю плода до (8,3±0,2) бала, що супроводжувалось нормалізацією тонусу плода, об'єму навколоплодових вод, значним зростанням індексу дихальних рухів плода та частоти епізодичних дихальних рухів, достовірним зниженням БЧСС та АМО, децелерації не виявлялись, а кількість акцелерацій збільшилась на 28,3 %. Оцінка КТГ досягла (8,2±0,2) бала за шкалою W. Fisher. При доплерометрії після лікування спостерігалось достовірне зниження систоло-діастолічного індексу на 34,2 % до (1,83 ± 0,11) та пульсаційного індексу на 28,8 % до (0,66 ± 0,06). Одночасно відмічено до­стовірно нижчі значення показників БПП при СГ у пацієнток, старших 29 років.

При оцінці стану новонароджених у пацієнток, які отримали курс гормонозамісної та імуномодулюючої терапії, виявлено достовірне збільшення середньої маси дітей на 0,230 кг та покращення оцінки за шкалою Апгар до (8,1±0,2) балів. Морфологічне дослідження плаценти у цих породіль засвідчило, що її тка­нина губчаста, рівномірного кровонаповнення, петрифікати розміщувались переважно по периферії плаценти, котиледони однакової форми та розмірів, рожево-сіруватого кольору. В порівнянні з плацентою нелікованих жінок середня товщина плаценти менша на 10,9 %, взаємоперпендикулярні діаметри більші відповідно на 18,9 і 29,7 %, за рахунок чого площа поверхні плаценти наближалась до розмірів плацент контрольної групи. Середня маса плаценти становила (0,493±0,005) кг, при цьому плацентарно-плодовий коефіцієнт не відхилявся від норми і становив 0,14.

Відмітимо суттєво нижчу клінічну ефективність замісної гормональної та імуномодулювальної терапії у вагітних у ІІІ триместрі вагітності та безпосередньо після пологів в порівнянні з аналогічними даними у вагітних в І триместрі, тобто ефективність впливу даної терапії на фетоплацентарний комплекс залежала від вираженості морфологічних порушень в плаценті. Так, в І половині вагітності в процесі лікування досягнуто повного відновлення структурних та функціональних порушень у плаценті. Отримані результати обгрунтовують доцільність раннього початку (до вагітності або в І триместрі гестації) замісної гормональної терапії тироксином та імуномодулятором імунофаном у вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

Включення до комплексної терапії кардіоцитопротектора корвітину сприяло відновленню структури плаценти незалежно від терміну гестації. Так, гістологічна структура плаценти у цих породіль мала багато ознак, притаманних плаценті жінок контрольної групи. Переважно відмічались прояви завершених компенсаторних реакцій на фоні компенсованої пла­центарної дисфункції. Застосування корвітину покращує гемомікроцир­куляцію і відновлює строму ворсинок, зменшує деструкцію і активізує морфофунк­ціональний стан синцитіотрофобласту.

Дослідження параметрів БПП у цих вагітних засвідчило про відновлення індексу дихальних рухів плода та частоти епізодичних дихальних рухів, тонусу плода та об'єму навколоплодових вод. Оцінка КТГ склала (8,9±0,2) бала за шкалою W. Fisher. Базальна ЧСС плода, амплітуда миттєвих осциляцій достовірно відрізнялись від вихідних даних і досягли рівня контрольної групи. У жодної пацієнтки не виявляли децелерацій після лікування, кількість акцелерацій збільшилась у 1,4 рази, достовірно виросла їх амплітуда і три­валість, досягаючи показників норми. Сумарна оцінка біофізичного профілю плода становила (9,1±0,2) бала. Отже, під впливом запропонованої комплекс­ної медикаментозної терапії з тироксином та корвітином параметри біо­фізичного стану плода у вагітних із СГ всіх вікових підгруп досягли величин у здорових вагітних. Після курсу лікування відмічено нормалізацію і допле­рограми судин пуповини: знизились систоло-діастолічний до (1,68±0,09) та індекс резистентності до (0,58±0,01) при нормальному значенні пульсаційного індексу (0,60±0,04). Важливо відмітити, що на відміну від загальноприйнятої терапії, запропонований курс лікування з включенням тироксину та корвітину у жінок, старших 29 років, приводив до інтенсифікації кровообігу у плаценті, тому після комплексної терапії з корвітином загальна оцінка біофізичного профілю плода у них підвищувалась до (9,0±0,2) балів. Дія корвітину також стабілізує плацентарний кровообіг та фізичний стан плода незалежно від терміну гестації, забезпечуючи стабільний симетричний розвиток плода як в першій, так і другій половині гестації.

Після включення до курсу лікування кардіопротектора корвітину середня маса новонароджених становила 3500-3700 г, довжина 51-53 см. Оцінка за Апгар перевищувала 8,5 балів, тобто, досягла рівня здорових новонаро­джених. При органометричному дослідженні плацентарна тканина губчаста, рожево-сіруватого кольору, матова, дольки плаценти однакового розміру, округлої форми, рівномірного кровонаповнення. Товщина плаценти рівномірна, менша від аналогічного розміру у нелікованих пацієнток у 1,3 рази. Форма плаценти наближена до круга, середня маса становила (0,532±0,005) кг, а плацентарно-плодовий коефіцієнт 0,13.

З метою уточнення механізмів лікувального ефекту запропонованих програм лікування вагітних із субклінічним гіпотиреозом нами проведено дослі­джен­ня їх впливу на стан гемодинаміки, імунної системи та активності ВРОЛ в усіх групах вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

Більшість дослідників вказують на підвищений ризик серцево-судинної патології у хворих на субклінічний гіпотиреоз (Н.Б.Зелінська, 2002; G.Kahaly, 1998,2000; I.Klein et al., 2001; R.Luboshitzky et al., 2002), чому в значній мірі сприяє дисліпідемія та порушення окиснення ліпідів (Л.А.Панченкова і співавт., 2000; Л.В.Гаркунова, 2005; L.H.Duntas et al., 2002). У нашому дослі­дженні при співставленні основних показників кардіогемодинаміки у здорових вагітних та у вагітних із субклінічним гіпотиреозом вже у вихідному стані останніх відмічено суттєве зниження УІ, СІ, ЧСС і Vcf, що супрово­джувалось достовірним зниженням ФВлш і зростанням КДТ в лівому та правому шлуночках, що проявлялось переважно гіподинамічним типом регуляції гемодинаміки. Зміни параметрів діастолічної функції серця класифікувались як тип порушення релаксації (у 57,4 % вагітних) або псевдонормальний (у 36,1 % пацієнтів). Можна припустити, що системний вазоспазм, який розвивається на фоні суттєвого зниження систолічної та діастолічної функції серця приводить до погіршення мікроциркуляції в органах вагітної та плода, що й може бути причиною розвитку плацентарної дисфункції, дистресу і гіпотрофії плода. В цих умовах плід додатково страждає від циркуляторної гіпоксії за рахунок включення компенсаторних механізмів у матері (підвищення ЗПОС, АТ в легеневій артерії, тощо), спрямованих на компенсацію порушень гемодинаміки та збереження вагітності, але не на розвиток плода.

Після курсу стандартного лікування відмічено тенденцію до зростання УІ, СІ та ЧСС, але усі показники достовірно відрізнялись від контролю і не змінювали типу гемодинаміки, що встановився у цих пацієнток. Серцево-судинні порушення вказували на тривалий перебіг дистрофічних процесів в міокарді, які не піддаються загальноприйнятій терапії. Одночасно нами не відмічено суттєвої різниці в ефективності стандартної програми лікування в залежності від терміну вагітності. Більше того, дана терапія не впливала на стан діастолічної функції серця.

Під впливом комплексного лікування з включенням тироксину у вагітних із СГ спостерігається суттєве покращення параметрів як центральної, так і периферичної гемодинаміки, яке проявляється збільшенням УІ та СІ, Vcf, ФВлш, що приводить до зниження КДТлш, нормалізації ЗПОС та АТ в легеневій артерії. Одночасно дана програма лікування приводила до покращення діастолічної функції серця за рахунок зменшення ІVRTлш, прискорення швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка і зменшення передсердного його компоненту. Найбільшу ефективність такої програми лікування відмічено у юних вагітних та в групах пацієнток в першому і другому триместрах вагітності. Разом з тим, даний медикаментозний комп­лекс виявився недостатньо ефективним в плані корекції систолічної та діасто­лічної дисфункції серця у вагітних, старших 29 років, та в третьому триместрі вагітності. Про недостатню гемодинамічну ефективність гормо­нозамісної терапії у вагітних, хворих на СГ, свідчать і результати інших науковців (Л.А.Панченкова і співавт., 2000; С.Б.Шустов і співавт., 2000; Ю.П.Сич і співавт., 2003; Л.В.Гаркунова, 2005; J.Franklyn et al., 1997; F.M.Bengel et al., 2000; E.A.Biondi Palmieri et al., 2000), що пояснюють дистрофічними та структурними змінами в серцево-судинній системі і підкреслюють необхід­ність застосування додаткових медикаментозних впливів у цих жінок.

Враховуючи можливий імунокомпетентний та перекисно-окисний механізми пошкодження кардіоваскулярної системи у вагітних із СГ, нами апробовано лікувальні комплекси з включенням імунофану та корвітину. При цьому встановлено, що під впливом курсу замісної гормональної в поєднанні з імуномодулювальною (імунофан) терапією наступало покращення параметрів і систолічної, і діастолічної функції міокарда. Особливо ефективним таке лікування було у юних вагітних та в першій половині вагітності. Разом з тим, даний медикаментозний комплекс виявився недостатньо ефективним в плані корекції діастолічної дисфункції серця у вагітних, старших 29 років, та в третьому триместрі вагітності.

У групі вагітних із СГ, в терапію яких разом з тироксином включали корвітин, спостерігали нормалізацію параметрів систолічної функції міокарда незалежно від віку вагітних та терміну гестації, що в кінцевому результаті супроводжувалось відновленням ХОК, ЗПОС та АТ в легеневій артерії. Одночасно вказана терапія суттєво покращувала параметри діастолічної функції серця, про що свідчило вкорочення ІVRT та збільшення співвід­ношення Е/А за рахунок підвищення швидкості раннього діастолічного наповнення шлуночка і зниження його пізнього діастолічного (передсердного) компоненту, що покращувало умови мікроциркуляції в організмі вагітної в цілому та матково-плацентарній системі зокрема.

Досягнуті клінічний та гемодинамічний ефекти корвітину у вагітних із субклінічним гіпотиреозом можна пояснити його вираженими цитопро­тективними та антиоксидантними властивостями. Так, в дослідженнях Мойбенко О.О. (2002), Пархоменко А.Н. і співавт. (2004) було встановлено, що корвітин впливає на модуляцію активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, в тому числі здатний впливати на вільно­радикальні процеси шляхом регуляції клітинного біосинтезу оксиду азоту, протеїназ, трансмембранний перенос іонів К+ і Na+, а також спроможний відновлювати нормальне функціонування мембранних іонних каналів за рахунок збереження клітинного гомеостазу та енергетичного метаболізму клітин в стані гіпоксії саме за рахунок його антиоксидантних властивостей. Інгібуюча дія корвітину на мембранотропні ферменти, насамперед, на 5-ліпоксигеназу, позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC4 і LTB4. Особливий інтерес викликає здатність корвітину підвищувати рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його ангіопротекторну дію, тобто, препарат відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тонусу судин, збільшуючи реактивність мікросудин.

Іншим важливим патогенетичним порушенням, яке виникає при зниженні функції ЩЗ і є одним із факторів недостатньої киснево-транспортної функції плацентарного комплексу, було порушення в роботі системи крові і зниження її кисневої ємності. До цього приводило достовірне пропорційне зниження середньої концентрації гемоглобіну і його вмісту в еритроциті у вагітних із СГ на 31,5 % і 31,2 %. Крім того, виявлено і суттєві порушення форми та функціонального стану еритроцитів, достовірне збільшення кількості незворотньо змінених передгемолітичних форм еритроцитів (куполоподібних, у вигляді "спущеного м'яча", дегенеративних). Це може бути причиною їх зниженої спорідненості до кисню, схильності до передчасного гемолізу та швидкого "старіння", що не лише сприяє розвитку анемії у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, але й зумовлює резистентність до загально­прийнятої антианемічної терапії, а також сприяє розвитку гемомікроцирку­ляторних порушень у плацентарному комплексі та посиленню дистресу плода. Причиною розвитку різних форм анемій у хворих на субклінічний гіпотиреоз вважають депресію кістково-мозкового кровотворення або аутоімунне пригнічення кровотворення (І.І.Дедов і співавт., 2000; П.А.Воробьев, 2001; М.Ю.Коломоєць і співавт., 2005; L.H.Duntas et al., 1999; D.C.Cooper, 2001). В нашому дослідженні також встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та кількістю еритроцитів (r=-0,359; р=0,021), що під­тверджує вірогідність розвитку анемії у вагітних з порушенням функції ЩЗ.

Після проведення стандартної програми лікування показники гемограми у вагітних із СГ дещо покращились, але не досягли показників вагітних із еутиреозом. У всіх обстежуваних залишались достовірно зниженими середня концентрація гемоглобіну і вміст гемоглобіну в еритроциті. При цьому по­казники гемограми в пацієнток, старших 29 років, та в ІІІ триместрі гестації виявились більш порушеними, ніж в групах вагітних до 18 років, 19-28 років та в І половині вагітності.

Включення в лікування вагітних із субклінічним гіпотиреозом тироксину сприяло покращенню параметрів гемограми, що проявлялось достовірним збільшенням кількості еритроцитів на 8,7 %, зменшенням дегенеративних незворотніх форм еритроцитів, відновленням їх структури і нормальної форми та збільшенням рівня гемоглобіну в крові, що в цілому забезпечувало зростання функціональної здатності червонокрівців. В той же час, у пацієнток, старших 29 років, відновлення гемограми під впливом лікування проходило повільніше, ніж у інших вікових групах вагітних. Кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в кінці курсу лікування у них були достовірно нижчими від відповідних параметрів у вагітних середньої вікової групи.

Проведення комплексної терапії з включенням до лікування вагітних із СГ тироксину та імунофану сприяло достовірному покращенню показників не лише червоного, а й білого ростка крові. Проте, незважаючи на збільшення загальної кількості еритроцитів і переважного відновлення їх архітектоніки, у даній групі вагітних залишались значна деструкція клітин, зниження їх спорідненості до кисню, схильність до передчасного гемолізу та швидкого "старіння", тобто, дана терапія повністю не усувала проявів анемічного і гіпоксичного синдромів. Найкраща ефективність даного виду терапії констатована у юних вагітних та у ІІ триместрі.

Лікувальний комплекс з корвітином, використаний у 75 вагітних із СГ, сприяв повній нормалізації показників гемограми у 61 (81,3 %). У вагітних, старших 29 років, лікування дало позитивний ефект у 58,3 %, що майже в два рази перевищувало ефективність результатів традиційної терапії. На нашу думку відновлення показників клітинного складу крові та архітектоніки еритроцитів в усіх вікових групах вагітних та незалежно від терміну гестації наступає за рахунок відновлення структурно-функціонального стану клітин крові на молекулярному та мембранному рівнях і зменшення кількості дегенеративних форм еритроцитів (В.В.Рапян і співавт., 1993; М.Ю.Коломоєць і співавт., 2005; В.М.Ходоровський, 2006).

У вагітних із СГ виявлено розвиток вторинного імунодефіциту, що проявилось достовірним зниженням рівня CD3+-лімфоцитів, переважно за рахунок їх субпопуляції CD8+-супресорів, та збільшенням рівня імуно­глобулінів G, М та А. Зростання коефіцієнту імунорегуляції та концентрації ЦІКів у цих вагітних свідчили про порушення регуляторного впливу Т-лімфоцитів на функцію гуморальної ланки імунітету і можливість розвитку аутоімунного процесу. Посилення вторинного імунодефіцитного стану корелювало зі збільшенням віку вагітних (r = 0,476; Р = 0,027), особливо у жінок, старших 29 років, та із збільшенням терміну вагітності (в ІІІ триместрі гестації) (r = 0,589; Р = 0,031). Тому ефективність стандартної терапії у цих пацієнток виявилась достовірно нижчою, ніж у вагітних юного віку та в І-ІІ триместрах гестації. Повна нормалізація показників Т- і В-ланок імунітету пройшла лише у 16 (24,2 %) вагітних із СГ та у 23 (34,8 %) пацієнток частково. Недостатнім виявився і імуномодулювальний ефект гормоно­замісної терапії тироксином, особливо у групах вагітних старшого віку та в пізніх термінах гестації. Про недостатню імуномодулювальну ефективність гормонозамісної терапії при гіпотиреозі свідчать і результати досліджень Г.В.Казановічюса (1998), Б.А.Бахметьєва (1999), А.В.Єпішина і співавт. (2002). Тому, з метою ліквідації вторинного імунодефіцитного синдрому у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, нами застосовано імунофан та корвітин.

Після курсу лікування з включенням тироксину та імунофану наступало повне відновлення імунного статусу у вагітних різних вікових груп та незалежно від періоду гестації і від ступеню патологічних змін клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді, тобто, вказане лікування на відміну від стандартної загальноприйнятої терапії ефективне у всіх вагітних із СГ. Зауважимо також, що на відміну від інших імуномодуляторів, імунофан здійснює імунорегулюючу дію на клітини периферичної імунної системи незалежно від продукції простагландинів, тому не викликає підвищення збудливості матки і може застосовуватися у вагітних в різні періоди гестації (В.І.Покровський і співавт., 1998; В.В.Лебедєв і співавт., 1999).

Аналіз впливу запропонованого комплексу лікування з корвітином, який також має імуномодулювальні властивості, виявив, достовірну нормалізуючу динаміку на всі показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи незалежно від віку та терміну гестації. Вищеописаний імунотропний ефект біофлавоноїду корвітину пояснюється його кромоглікатподібним ефектом (пригнічення стимульованої секреції гістаміну) та інгібуванням фосфодіестераз циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), які беруть участь в секреції медіаторів запалення і аутоімунно-алергічних реакціях (Мойбенко О.О., 2002; І.С.Чекман, 2003; М.В.Беришвілі, 2007).

Оскільки під час вагітності відбувається інтенсифікація всіх метаболічних процесів, в тому числі активація реакцій перекисного окиснення ліпідів, що пов'язано з ростом та формуванням плода і приводить до подвійного метаболічного навантаження на організм жінки, то при СГ диспропорція в системі ПОЛ/АОСЗ значно посилюється і встановлення активності ПОЛ на досить високому рівні може негативно вплинути на функціональний і морфологічний стан окремих органів та систем як матері, так і плода (А.Р.Бабаянц, 1987; О.В.Мерцалова, 2000; М.В.Беришвілі, 2007; G.L.Muzia et al., 1999). Ці дані підтверджено і проведеним нами кореляційним аналізом, який свідчить про пряму залежність вираженості активності ПОЛ та при­гнічення антиокси­дантного захисту від тривалості субклінічного гіпотиреозу у вагітних (r=0,511; Р = 0,024) та терміну гестації (r = 0,627; Р = 0,019).

Дослідження параметрів ПОЛ і АОСЗ після курсу стандартної терапії та її поєднання з тироксином засвідчило про їх неспроможність відновити баланс між активними проміжними продуктами окиснення та антиоксидантною системою захисту. Більшість показників ПОЛ, а саме рівні МДА, ДК та ГО залишались в надмірній кількості і достовірно відрізнялись від контролю. Відмічено незначне зростання активності глютатіонової та СОД-залежної систем, які були неспроможні дезактивувати велику кількість утворених вільних радикалів. В міру зростання віку пацієнток та терміну гестації спостерігалося посилення активації процесів ПОЛ і недостатність функціо­нальних можливостей відновлення АОСЗ, наступали значні функціональні та структурні зміни в мембранах органел і клітин, тому загальноприйнята і гормонозамісна терапія вже не могли суттєво вплинути на патогенетичні ланки цих порушень. І лише під впливом комплексного лікування з вклю­ченням тироксину та імунофану активність ПОЛ у вагітних із СГ знизилася до рівня контрольної групи, хоча функціональний стан глютатіонової та СОД-залежної АОСЗ не відновились до величин норми. При цьому, показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в результаті курсу лікування із застосуванням імунофану нормалізувалися у 51 (70,8 %) вагітної, що достовірно вище в порівнянні з результатами стандартної терапії (P<0,05). Одночасно, у 5 пацієнток динаміка параметрів ПОЛ та АОСЗ була недостовірною відносно вихідних даних, а у 2 з них спостерігалась навіть певна активація ПОЛ. Ймовірно, що такі зміни були пов'язані з більш глибокими та стійкими метаболічними порушеннями у цих вагітних, викликаними деструктивними процесами, зв'язаними з запізнілим призначенням терапії та тривалістю хвороби, тому помірний і опосередкований антиоксидантний ефект даної медикаментозної терапії виявився недостатнім. Опосередкований антиоксидантний ефект імунофану досягався внаслідок стабілізації впливу на мембрани фагоцитів та лімфоцитів і попередження виникнення оксидативного "вибуху" (В.І.Покровський і співавт., 1998; В.В.Лебедєв і співавт., 1999).

Після включення корвітину до комплексної терапії вагітних із СГ параметри активності ПОЛ відновлювалися до рівня в контрольній групі вагітних і суттєво не відрізнялася від даних у здорових жінок (Р>0,05). Одночасно зафіксовано достовірне підвищення функціональної активності глютатіонової, вітамінної і СОД-залежної антиоксидантних систем захисту організму. Разом з тим відмітимо, що антиоксидантна ефективність вказаної терапії у групі вагітних в ІІІ триместрі була дещо нижчою, на що вказувала суттєво вища концентрація МДА і ДК, а також нижча активність ретинолової та СОД-залежної антиоксидантної системи після курсу комплексної терапії з корвітином. В цілому під впливом рекомендованої програми лікування з включенням тироксину та корвітину спостерігається виражене пригнічення процесів ПОЛ і активація АОСЗ у вагітних, хворих СГ в усіх виділених вікових та гестаційних підгрупах (Р<0,05). Виражений антиоксидантний ефект корвітину пов'язують з його впливом на модуляцію активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, в тому числі здатності впливати на вільнорадикальні процеси шляхом регуляції клітинного біосинтезу оксиду азоту, протеїназ, а також спроможність відновлювати нормальне функціонування мембранних іонних каналів, зберігаючи таким чином гомеостаз та енергетичний метаболізм клітин в стані гіпоксії. Препарат забезпечує тривалий фармакологічний та клінічний ефект, що може бути пов'язано з його активними метаболітами, зокрема з халконом, що значно підвищує плинність ліпідів клітинних мембран (Е.А.Коваль, 2003; А.Н.Пархоменко і співавт., 2002, 2004).

В цілому можна заключити, що диференційоване застосування запро­понованих нами програм ведення вагітності та лікування ускладнень у жінок із субклінічним гіпотиреозом показало значно вищу їх клінічну ефективність у порівнянні з результатами стандартного лікування, що сприяло достовір­ному зниженню частоти розвитку таких ускладнень вагітності, як плацентарна дисфункція, дистрес плода, анемія, прееклампсія, аномалії пологої діяльності та ін. (табл.1). При цьому зауважимо, що найбільш ефективним комплексом виявилась програма лікування з включенням біофлавоноїду корвітину, який крім вираженого антиоксидантного ефекту володіє значною імуномо­дулювальною та кардіоцитопротекторною дією.

Таблиця 1.

**Клінічна ефективність запропонованих програм лікування у жінок із субклінічним гіпотиреозом**

|  |  |
| --- | --- |
| Ускладнення | Частота розвитку ускладнень перебігу вагітності,пологів та післяпологового періоду, % |
| Контрольна група(n = 52) | Група нелікованих вагітних із СГ(n = 165) | І група (стандартна терапія)(n = 61) | ІІ група (стандартна терапія+L-тироксин)(n = 66) | ІІІ група (стандартна терапія + імунофан)(n = 72) | ІV група (стандартна терапія + корвітин)(n = 75) |
| Невиношування | 13,5 | 38,2 | 32,8 | 24,2 | 19,4 | 14,7 |
| Анемія | 17,3 | 61,2 | 45,9 | 39,4 | 22,2 | 16,0 |
| Плацентарна дисфункція | 15,4 | 71,5 | 68,2 | 45,5 | 23,6 | 17,3 |
| Дистрес плода | 19,2 | 70,9 | 67,2 | 43,9 | 34,7 | 24,0 |
| Синдром затримки розвитку плода | 9,6 | 27,9 | 22,9 | 21,2 | 16,7 | 9,3 |
| Прееклампсія | 13,5 | 46,1 | 36,1 | 33,3 | 27,8 | 17,3 |
| Поєднаний гестоз | 11,5 | 17,6 | 16,4 | 15,2 | 13,9 | 12,0 |
| Передчасні пологи | 7,7 | 16,4 | 16,4 | 13,6 | 11,1 | 8,0 |
| Аномалії пологів | 11,5 | 32,1 | 29,5 | 18,2 | 15,3 | 9,3 |
| Кровотечі  | 5,8 | 8,4 | 8,2 | 7,6 | 6,9 | 5,3 |
| Затримка посліду | 7,7 | 23,0 | 22,9 | 19,7 | 13,9 | 9,3 |
| Збудженння пологової діяльності | 15,4 | 28,4 | 19,7 | 18,2 | 13,9 | 5,3 |
| Субінволюція матки | 9,6 | 18,8 | 16,4 | 15,2 | 11,1 | 9,3 |
| Порушення лактації | 5,8 | 24,2 | 14,8 | 6,1 | 5,6 | 5,3 |

Базуючись на отриманих даних, нами розроблено і апробовано в клінічній акушерській практиці наступні алгоритми: "Планування вагітності в йодо­дефіцитному регіоні" (рис.1), "Ведення вагітності при різних клініко-патоге­нетичних варіантах перебігу субклінічного гіпотиреозу" (рис.2) та "Ведення післяпологового періоду у жінок із субклінічним гіпотиреозом" (рис.3).



Рис. 1. Алгоритм планування вагітності в ендемічному йододефіцитному регіоні.

**Вагітні із субклінічним гіпотиреозом**

**АТ-ТПО (-),**

**ТТГ < 2 мОД/мл**

1. Контроль ТТГ кожні 3 місяці

2. КІ – 200 мкг/добу

**1. БПП 7-10 балів**

**2. Доплер-кровоплин – N**

**3. УЗД плаценти - N**

**АТ-ТПО (+),**

**ТТГ < 2 мОД/мл**

1. Контроль ТТГ і FТ4 в кожному триместрі та ч/з 3 і 6 міс. після пологів

2. КІ – 200 мкг/добу

1. L-тироксин 1,9 мкг/кг

2. КІ – 200 мкг/добу

3. Контроль ТТГ і FТ4 кожні 2 місяці

1. L-тироксин 1,9 мкг/кг

2. КІ – 200 мкг/добу

3. Контроль ТТГ і FТ4 ч/з 2 міс. 4. Спостереж. ендокринолога

**АТ-ТПО (-),**

**ТТГ = 2-4 мОД/мл**

**ТТГ > 4 мОД/мл**

**FТ4 - N**

**1. БПП, КТГ**

**2. Доплерометрія кровотоку в артерії пуповини**

**3. УЗД плаценти та плода**

**1. Патологічний БПП (6 б.)**

**2. Патологічний доплер-кровоплин**

**3. УЗД-ознаки плацентарної недостатності**

**Пролонгування вагітності до фізіологічного терміну**

**Госпіталізація в медичний заклад ІІІ рівня**

**Визначення клініко-патогенетичного варіанту субклінічного гіпотиреозу**

СГ з анемічно-гіпоксичним синдромом та/або вторинного імунодефіциту

**1. Лікування виявленого ускладнення вагітності відповідно протоколу**

**2. Імунофан по 1.0 мл в/м ч/з день, на курс – 10 ін'єкцій**

СГ з синдромом систоло-діастолічної дисфункції серця та/або гіпероксидації

**1. Лікування виявленого ускладнення вагітності відповідно протоколу**

**2.Корвітин по 0,5 г/100 мл 0.9 % NaCl в/в крапл.щоденно, протягом 10 днів**

Рис 2. Алгоритм ведення вагітності при різних клініко-патогенетичних варіантах перебігу субклінічного гіпотиреозу.



Рис 3. Алгоритм ведення післяпологового періоду у жінок із субклінічним гіпотиреозом.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і подано нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми, що полягає у визначенні причин і патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції у вагітних, хворих на субклінічний гіпотиреоз, та розробці і впровадженню диферен­ційо­ваних програм ранньої діагностики, лікування і профілактики структурно-функціональних порушень в основних системах забезпечення фізіологічного перебігу гестації у цієї категорії пацієнток шляхом застосування гормоно­замісної терапії тироксином, імуномодулятором імунофаном та кардіоцито­протектором з антиоксидантними властивостями корвітином.

1. Серед обстежених вагітних із субклінічним гіпотиреозом виявлено достовірно вищу частоту плацентарної дисфункції (71,5 %), а також дистресу плода (70,9 %) і затримки його розвитку (27,9 %), в порівнянні з вагітними в еутиреозі (відповідно 15,4 %, 19,2 % і 9,6 %), що супроводжувалось зростанням частоти анемії (61,2 % проти 17,3 %), гестозів (46,1 % проти 13,5 %), загрози переривання вагітності (38,2 % проти 13,5 %), передчасних пологів (16,4 % проти 7,7 %) та ускладнень в пологах (68,5 % проти 30,8 %) і в ранньому післяпологовому періоді (42,5 % проти 15,4 %).

2. У жінок фертильного віку, хворих на субклінічний гіпотиреоз (ТТГ понад 4,0 мОд/мл), під час вагітності появляються клінічні прояви гіпотиреозу, що проявляється розвитком субгіпотиреоїдного, анемічно-гіпоксичного син­дро­мів, вторинного імунодефіциту, гіперпероксидації, систоло-діастолічної дисфункції міокарда з формуванням гіподинамічного типу кровообігу. Вираженість тиреоїдно-тиреотропної недостатності, а також її клінічних проявів, знаходилась в прямій пропорційній залежності від віку вагітних (r=0,247; р=0,042) та терміну гестації (r = 0,413; р = 0,033).

3. У вихідному стані у вагітних із субклінічним гіпотиреозом спо­сте­рігається суттєве порушення як центральної, так і периферичної гемодинаміки, яке проявляється розвитком синдрому гіподинамії кровообігу за рахунок зниження систолічної та діастолічної функції міокарда. Найбільш частими типами діастолічної функції серця у вагітних при субклінічному гіпотиреозі були порушення релаксації (у 57,4 %) та псевдонормальний тип (у 36,1 %).

4. Цитометричні дослідження клітин крові та зміни поверхневої архітектоніки еритроцитів у вагітних із субклінічним гіпотиреозом свідчать про розвиток помірного лейкоцитозу та гіпохромної мікроцитарної анемії з суттєвими пору­шеннями форми та функціонального стану еритроцитів за рахунок досто­вірного збільшення кількості незворотніх передгемолітичних форм еритроцитів (куполоподібних, дегенеративних, з виростами), що є причиною анемічно-гіпоксичного синдрому та гемомікроциркуляторних порушень у плацен­тарному комплексі. Залежність кількості еритроцитів від рівня ТТГ (r=-0,359; р = 0,021) підтверджує вірогідність розвитку анемії у вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

5. У вагітних із субклінічним гіпотиреозом розвивається синдром вторинного імунодефіциту, який проявляється достовірним зниженням рівня CD3+-лімфоцитів за рахунок їх субпопуляції CD8+-супресорів та підвищенням кількості В-лімфоцитів (CD22+), що супроводжується зростанням концен­трації імуноглобулінів класів G, M, A і циркулюючих імунних комплексів. Збільшення імунорегуляторного коефіцієнту в 2 рази свідчить про порушення регуляторного впливу між клітинною та гуморальною ланками імунітету. Ознаки імунодефіцитного стану посилюються у вагітних віком понад 29 років (r=0,476; р=0,027) та при збільшенні терміну гестації (r=0,589; р=0,031).

6. У вихідному стані у вагітних із гіпотиреозом відмічається вірогідне підвищення активності перекисного окиснення ліпідів за рахунок патологічної продукції перекисоутворень, малонового диальдегіду, дієнових кон'югат і сут­тєве пригнічення функціональної здатності глютатіонової, СОД-залежної та вітамінних антиоксидантних систем захисту організму. Вираженість синдрому "гіперпероксидації" наростала в міру прогресування тривалості основного захворювання (r=0,511; р=0,024), віку вагітних та терміну гестації (r=0,627; р=0,019).

7. Тиротропно-тиреоїдна дисфункція у вагітних, хворих на субклінічний гіпотиреоз, супроводжується структурно-функціональними змінами в основ­них системах забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та пологів (цен­тральна гемодинаміка, периферична гемомікроциркуляція, імунний статус, вільнорадикальне окиснення ліпідів), що в свою чергу приводить до морфологічно-структурних змін у фетоплацентарному комплексі у вигляді гемо­мікроциркуляторних і дистрофічних змін плацентарних структур і розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода.

8. Під впливом курсу стандартної медикаментозної терапії з включенням йодовмісного препарату у вагітних із субклінічним гіпотиреозом відмічено тенденцію до позитивної динаміки як структурно-функціональних змін щитоподібної залози, так і тиреотропно-тиреоїдного гормонального статусу і клінічних проявів гіпотиреозу. При цьому, ознаки клінічної ремісії не супро­воджуються нормалізацією біофізичного профілю плода, а також параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, кількості і поверхневої архітектоніки еритроцитів, імунного статусу, вільнорадикального окиснення ліпідів та функ­ціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму, особливо, у вагітних старших вікових груп та в ІІІ триместрі гестації, тобто, у них залишаються субстрат і умови для прогресування патологічного процесу.

9. Включення в комплексне лікування гормонозамісної терапії L-тироксином в цілому позитивно впливає на структурно-функціональний стан тиреоїдної системи у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, приводить до ліквідації клінічних проявів гіпотиреозу у 56,1 % випадків, а також до сут­тє­вого (Р<0,05) покращення параметрів систолічної і діастолічної функції сер­ця та периферичної гемодинаміки (збільшення ударного та серцевого індексів, фракції викиду, зниження КДТЛШ, ЗПОС і ТЛА, IVRT), відновлює кіль­кість, структуру та архітектоніку еритроцитів, покращує показники клітинного та гуморального імунітету (збільшується кількість CD3+-лімфо­цитів і змен­шується рівень CD22+-лімфоцитів, імуноглобулінів G, M, A та ЦІКів), а також знижує активність ПОЛ і підвищує функціональну здатність АОСЗ. Раз­ом з тим така терапія виявилась недостатньо ефективною у вагітних у віковій групі понад 29 років та в другій половині гестації, коли не наступало нор­малізації функ­ціональної здатності вище перерахованих систем і не відбулося від­новлення структурно-функціональних порушень у плацентарному комплексі.

10. Застосування медикаментозного комплексу з включенням імуномо­дулятора імунофану відновлює патологічно змінені показники імунної системи у вагітних із субклінічним гіпотиреозом незалежно від віку та терміну гестації і сприяє повній нормалізації рівня Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD4+ і CD8+), імунорегуляторного індексу та кількості В-лімфоцитів (CD22+) і концентрації імуноглобулінів класів G, M, A та ЦІКів. Одночасно, під впливом даної програми лікування спостерігалось більш суттєве, в порівнянні із загально­прийнятою терапією (Р<0,05), пригнічення активності ПОЛ і підвищення функціональної здатності АОСЗ, що в цілому сприяло покращенню цен­тральної і периферичної гемодинаміки, зменшенню анемічно-гіпоксичного синдрому і ліквідації проявів плацентарної дис­функції у 70,8 % пацієнток.

11. Комплексна терапія з включенням кардіоцитопротектора корвітину з анти­оксидантними та імуномодулювальними властивостями виявилась найбільш ефективною. Клінічної ремісії гіпотиреозу досягнуто у 89,3 % випадків. Одночасно, у вагітних відмічено нормалізацію показників гемограми, пара­метрів систоло-діастолічної функції серця і периферичної мікроциркуляції, а також імунної реактивності та процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що в кінцевому результаті сприяло суттєвому покращенню структурно-функціо­нального стану плацентарного комплексу і плода.

12. Вибір адекватної програми лікування і профілактики плацентарної дисфункції у вагітних із субклінічним гіпотиреозом з відповідним включенням на фоні гормонозамісної терапії L-тироксином імуномодулятора імунофану або кардіоцитопротектора з антиоксидантними властивостями корвітину визначається клініко-патогенетичним варіантом хвороби (з наявністю вторинного імунодефіцитного стану, гіперпероксидації, анемічно-гіпоксич­ного синдрому або систоло-діастолічної дисфункції), віком вагітної (тривалістю гіпотиреозу) та терміном гестації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної ранньої діагностики субклінічного гіпотиреозу у вагітних, а також з метою оцінки адекватності використовуваних програм лікування і профілактики плацентарної дисфункції і дистресу плода при різних клініко-лабораторних варіантах перебігу хвороби необхідно проводити комплексне обстеження з визначенням не лише рівня ТТГ, Т3 і Т4- гормонів та УЗД щитоподібної залози, але й параметрів систолічної і діастолічної функції серця, гемограми та архітектоніки еритроцитів, імунної системи та пере­кисного окиснення ліпідів. Виділені наступні маркери діагностики: синдрому плацентарної дисфункції і дистресу плода (з 20 тижнів гестації – за зниженням параметрів доплерометрії швидкості кровоплину в артерії пуповини, з 30 тижнів вагітності – за сумою балів біофізичного профілю пло­да); субгіпоти­реоїдного синдрому (за підвищенням рівня ТТГ при нормальній концентрації тиротропних гормонів); гіпоксично-анемічного синдрому (за наявністю мікроцитарної анемії); синдрому систоло-діастолічної дисфункції серця (за результатами доплер-ехокардіографії – збільшення розмірів порожнин серця, зниження фракції викиду та порушення кровонаповнення шлуночків); синдрому вторинного імунодефіциту (за зниженням рівня і функціональної активності Т-системи лімфоцитів (CD3+) і зростанням кількості В-лімфоцитів (CD22+) і циркулюючих імунних комплексів); синдрому гіперпероксидації (за підвищенням концентрації МДА, ДК і зниженням активності СОД та глютатіону відновленого).

2. Для досягнення швидкого і стабільного клініко-лабораторного ефекту у вагітних, хворих на субклінічний гіпотиреоз, показано диференційоване використання наступних програм лікування:

а) вагітним, субклінічний гіпотиреоз у яких протікає на фоні вираженого вторинного імунодефіцитного стану та/або анемічно-гіпоксичного синдрому доцільно призначати медикаментозний комплекс, який на фоні постійної замісної гормональної терапії L-тироксином в дозі 1,9 мкг/кг/добу передбачає включення імуномодулятора імунофану по 1 мл внутрішньом'язево через день, на курс лікування 10 ін'єкцій (патент UA 81066, МПК А61К 31/195 А61Р 37/02. "Спосіб лікування вагітних із фетоплацентарною недостатністю");

б) у вагітних із субклінічним гіпотиреозом при клінічному переважанні синдрому гіперпероксидації та/або систоло-діастолічної дисфункції серця в комплексну медикаментозну терапію необхідно, крім гормонозамісного лікування, включати цитопротектор із антиоксидантними властивостями корвітин в дозі 0,5 г/добу на 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно, протягом 10 днів (патент UA 81068 МПК А61К 31/79 А61Р 9/14. "Спосіб лікування вагітних із гіпоксією плоду").

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Олійник Н.М., Геряк С.М. Аналіз частоти ускладнень у вагітних та породіль в зоні зобної ендемії // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 4. – С. 104-106. *(Здобувач провела клінічні дослідження, їх статистичну обробку і підготовку до друку. Співавтор – редагування).*

2. Олійник Н.М., Геряк С.М. Вплив гіпофункції щитовидної залози на частоту ускладнень вагітності та пологів // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 41. *(Здобувач провела клінічні дослідження, їх статистичну обробку і підготовку до друку. Олійник Н.М. – редагування).*

3. Швед М.І., Мартинюк Л.П., Геряк С.М., Франчук М.М., Дьячан Л.П., Отченашенко В.А. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини та їх корекція у хворих на гіпотиреоз у зоні зобної ендемії // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №4. – С. 26-27. *(Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження, аналіз та статистичну обробку, підготовку до друку. Співавтори – підбір та обстеження невагітних жінок, аналіз даних).*

4. Геряк С.М., Стебло П.Й., Маланчин І.М., Лимар Л.Є. Зміни імунної резистентності у вагітних із гіпотиреозом та їх корекція циклофероном // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (Додаток). – С. 77-78. *(Здобувач проаналізувала дані клініко-лабораторного обстеження, статистичну обробку результатів, сформулювала висновки. Співавтори -підготовка до друку).*

5. Геряк С.М., Шумлянський І.В. Вплив імунних порушень на частоту ускладнень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Шпитальна хірургія. – 2002. – №2. – С. 67-69. *(Здобувач провела підбір, аналіз та статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку. Співавтор – частину лабораторних обстежень).*

6. Геряк С.М. Корекція циклофероном імунних порушень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Галицький лікарський вісник.- 2002.- №2. – Т.9. – С. 25-26.

7. Геряк С.М. Гемодинамічні порушення у вагітних із недостатністю функції щитоподібної залози // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – № 1-2. – С. 237-238.

8. Геряк С.М. Зміни перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у вагітних з порушеннями функції щитоподібної залози // Медична хімія. – 2003. – № 1. – Т.5. – С. 67-70.

9. Геряк С.М. Гемодинамічні порушення та зміни мінеральної щільності кісткової тканини у вагітних з гіпотиреозом // Вісник наукових досліджень.- 2003. – № 3. – С. 138-140.

10. Патологія шийки матки у вагітних групи високого ризику / Хміль С.В., Маланчин І.М., Олійник Н.М., Геряк С.М., Романчук Л.І., Стельмах О.Є. // Вісник наукових досліджень – 2003. – № 4. – С. 70-72. *(Здобувач – обстеження частини хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, підготовка до друку. Співавтори – обстеження частини хворих, статистична обробка матеріалу).*

11. Геряк С.М., Олійник Н.М. Корекція гемодинамічних порушень у вагітних з гіпотиреозом фізіологічними дозами йодиду калію // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 59-61. *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку, узагальнення результатів. Співав­тор – підготовка до друку).*

12. Вітик Д.П., Жиляєв М.І., Геряк С.М., Маланчин І.М., Романчук Л.І., Багній Н.І. Вміст глікогену у нейтрофілах периферичної крові, біофізичний профіль плоду та стан новонароджених від матерів з пізнім гестозом в зоні зобної ендемії // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 51-52. *(Здобувач – клініко-лабораторне обстеження частини хворих, статистична обробка, обговорення результатів, підготовку до друку.* *Співавтори – клініко-лабораторне обстеження частини хворих).*

13. Геряк С.М., Хміль С.В., Швед М.І. Ефективність застосування диференційованих схем лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Вісник наукових досліджень – 2005. – № 1. – С. 18-19. *(Здобувач – клініко-лабораторне обстеження, аналіз та статистичну обробку, обговорення результатів. Співавтори – загальне редагування).*

14. Геряк С.М. Морфологічні зміни плаценти при субклінічному гіпотиреозі // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, Ч. 2. – С. 7-9.

15. Геряк С.М. Морфо-функціональний стан еритроцитів та лейкоцитів у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Вісник наукових досліджень – 2005. – № 4.- С. 66-68.

16. Геряк С.М., Багній Н.І. Структурно-функціональний стан плаценти в залежності від способу лікування вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2006. – № 1. – С. 109-111. *(Здобувач провела обстеження хворих, статистичну обробку, обговорення результатів, сформулювала висновки. Співавтор – підготовку до друку).*

17. Геряк С.М. Імунокоригуючий та антиоксидантний ефект імунофану у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2006. – Вип. 14., Кн. 4. – С. 8-13.

18. Геряк С.М. Лікування імунних порушень та попередження ускладнень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом //Вісник наукових досліджень..- 2006. – № 2. – С. 116-118.

19. Особливості порушень гемодинаміки, перекисного окислення ліпідів та імунного статусу у хворих на дифузний токсичний зоб у похилому віці /Швед М.І., Пасєчко Н.В., Мартинюк Л.П., Гарач І.Г., Геряк С.М., Мазур Л.П., Сопель О.М. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – № 1(3). – С. 12-14. *(Здобувач провела підбір та об­стеження жінок, статистичну обробку, підготовку до друку. Співавтори – обстеження частини жінок, аналіз та статистичну обробку, загальне редагування).*

20. Корекція порушень кальцієвого обміну та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз, які проживають в йоддефіцитній місцевості / Швед М.І., Пасєчко Н.В., Мартинюк Л.П., Геряк С.М. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – № 2 (4). – С. 65-70. *(Здобувач – обстеження частини хворих, аналіз та статистичну обробку результатів. Співавтори – обстеження частини хворих, загальне редагування).*

21. Геряк С.М. Клініко-патогенетичні підходи до лікування фетопла­центарної недостатності та гіпоксії плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 60-65.

22. Геряк С.М. Порівняльна ефективність застосування імуномоделюючої терапії у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2006. – Київ "Інтермед". – С. 141‑145.

23. Геряк С.М. Ультраструктурні та гістологічні особливості будови плаценти у жінок із субклінічним гіпотиреозом // Вісник морфології. – 2007. – № (13)1. – С. 92-96.

24. Ефективність застосування селективних 1-адреноблокаторів у комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб з супутньою легеневою патологією / Швед М.І., Пасєчко Н.В., Мартинюк Л.П., Наумо­ва Л.В., Сидоренко О.Л., Геряк С.М., Крикун С.С.. // Вісник наукових дослі­джень. – 2007. – № 1. – С. 76-78. *(Здобувач – підбір частини хворих, аналіз та статистичну обробку результатів. Співавтори – частину лабора­торних обстежень, узагальнення результатів).*

25. Геряк С.М. Особливості лікування фетоплацентарної недостатності та гіпоксії плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Ендокринологія.- 2007. – Т. 12, додаток.- (Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. – Київ, 15-18 травня 2007 року.). – С. 41.

26. Запорожан В.М. Геряк С.М. Ефективність корекції порушень гемодинаміки у вагітних із субклінічним гіпотиреозом корвітином // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 6. – С. 30-33. *(Здобувач провела аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів. Співавтор – узагальнення результатів).*

27. Патент на винахід UA 81066, МПК А61К 31/195 А61Р 37/02. Спосіб лікування вагітних із фетоплацентарною недостатністю (С.М. Геряк) – № а200602957. Заявлено 20.03.2006. Опубл. 26.11.2007. Бюл. "Промислова власність" №19. – 6 с.

28. Патент на винахід UA 81068 МПК А61К 31/79 А61Р 9/14. Спосіб лікування вагітних із гіпоксією плоду (М.І. Швед, С.М. Геряк) – № а200603446. Заявлено 30.03.2006. Опубл. 26.11.2007. Бюл. "Промислова власність" №19. – 6 с. *(Здобувач ідея, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, оформлення відповідної документації. Співавтор -узагальнення результатів).*

29. Швед М.І., Геряк С.М., Якимчук В.Д. "Метод корекції порушень пероксидації у вагітних із субклінічним гіпотиреозом йодвмісним препаратом Йодомарин-200" // Інформаційний лист № 109. – 2004. – 3 с. *(Здобувач – підбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу. Співавтори – узагальнення результатів).*

30. Швед М.І., Геряк С.М. "Метод корекції імунних порушень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом Корвітином" // Інформаційний лист № 46. – 2005. – 3 с. *(Здобувач провела підбір та обстеження хворих, статистичну обробку, обговорення та узагальнення результатів. Співавтор -редагування тексту).*

31. Швед М.І., Мартинюк Л.П., Геряк С.М. Первинний гіпотиреоз //Проблеми остеопорозу /за ред. проф. Л.Я. Ковальчука. - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2002. – С. 275-283. *(Здобувач провела клінічні дослідження, їх статистичну обробку і аналіз. Швед М.І. – узагальнення результатів. Мартинюк Л.П. – підготовка до друку).*

32. Геряк С.М. Захворювання ендокринної системи й обміну речовин // Медсестринство в терапії: Підручник/ за заг. ред. проф. М.І. Шведа, Н.В. Пасєчко. – Тернопіль "Укрмедкнига", 2004. – 546 с.[С. 380-398]. *(Здобувач проаналізувала дані літератури, формування розділу, підготовку до видання. Співавтори – загальне редагування розділу).*

33. Геряк С.М. Патологія щитоподібної залози / Швед М.І., Пасєчко Н.В., Мартинюк Л.П., Франчук М.М., Геряк С.М. Клінічна ендокринологія в схемах та таблицях: Посібник // Тернопіль, ТДМУ "Укрмедкнига", 2006. – 344 с. – Бібліогр.: с. 85-152. *(Здобувач проаналізувала дані літератури, провела формування та редагування алгоритмів діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози. Співавтори провели загальне редагування посібника).*

34. Ендокринна патологія і вагітність / Швед М.І., Франчук М.М., Пасеч­ко Н.В., Геряк С.М., Франчук О.А. // Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ, 2002. – 49 с. *(Здобувач проаналізувала дані літератури, провела апробацію запропонованих методів лікування, підготовку до видання. Співавтори – загальне редагування).*

35. Артеріальна гіпертензія у вагітних: діагностика, акушерська тактика і лікування / Швед М.І., Гребеник М.В., Барна О.М., Геряк С.М. // Методичні рекомендації для лікарів МОЗ України. – Тернопіль, 1999. – 20 с. *(Здобувач проаналізувала дані літератури, провела апробацію запропонованих методів лікування. Співавтори – загальне редагування).*

36. Діагностика фетоплацентарної недостатності при анемії вагітних / Олійник Н.М., Хлібовська О.І., Геряк С.М., Сопель В.В., Шадрі­на В.С. // Матеріали ХLІV підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Вип.6. – Тернопіль, 2001. – С.67. *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку, обговорення результатів, сформулювала висновки. Співавтори – редагування та підготовку до друку).*

37. Структура ускладнень вагітності в зоні зобної ендемії / Олійник Н.М., Геряк С.М., Кузьма Н.О., Маланчин І.М., Хлібовсь­ка О.І. // Матеріали ХLІV підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної та експеримен­тальної медицини". – Вип.6.- Тернопіль, 2001. – С. 66. *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження вагітних, статистичну обробку матеріалу, сформулювала висновки. Співавтори – підготовка до друку).*

38. Вплив гіпо­функції щитоподібної залози на систему фето-плацен­тар­ного комплексу / Геряк С.М., Лимар Л.Є., Маланчин І.М., Костик Н.В. // Матеріали ХLV підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Вип. 7. – Тернопіль, 2002. -С. 95. *(Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження, аналіз та статистичну обробку, узагальнення результатів, сформулювала висновки. Співавтори – підготовка до друку).*

39. Застосування Echinacea Compositum S у лікуванні автоімунного тиреоїдиту / Франчук М.М., Пасєчко Н.В., Зелінська С.І., Мартинюк Л.П., Геряк С.М., Вербицька О.І. // Матеріали ХLV підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної та експеримен­тальної медицини". – Вип. 7.- Тернопіль, 2002. – С. 56. *(Здобувач – підбір та клініко-лабораторне обсте­ження частини хворих, аналіз та ста­тистичну обробку, обговорення результатів, коригування висновків, підготовку до друку. Співавтори загальне редагування, обстеження частини хворих, підготовка до друку).*

40. Геряк С.М. Роль гемодинамічних порушень у розвитку гестаційної патології при гіпотиреозі // Українські медичні вісті: тези доповідей VІІ з їзду всеукраїнського лікарського товариства, Тернопіль, 16-17 травня 2003 року.- 2003.- №1.- Т.5.Ч.1 – С. 38.

41. Геряк С.М., Олійник Н.М. Профілактика ускладнень вагітності у пацієнток з гіпотиреозом // Матеріали ХLVІІ підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини", 3-4 червня 2004 р. – Тернопіль. – 2004. – С. 95 – 97. *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, аналіз та статистичну обробку результатів. Співавтор – підготовка до друку).*

42. Геряк С.М. Вплив функціонального стану щитоподібної залози у вагітних на невиношування // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології", 4-5 листопада 2004. – Тернопіль, 2004. – С. 24- 25.

43. Геряк С.М. Стан систолічної та діастолічної функції міокарду у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції "Здобутки та перспективи внутрішньої медицини"- Тернопіль,2006.- С.44.

44. Геряк С.М. Стан імунної реактивності та частота TORCH- інфекції у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції "TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика", 21-22 березня 2007 р.- Тернопіль, 2007.- С. 39-40.

45. Волков Р., Грабець П., Геряк С. Зміни гормональної функції плаценти у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали ХІ Ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 року. – Тернопіль, 2007. – С. 141. *(Здобувач – обстеження хворих і загальне редагування. Співавтори – статистична обробка, підготовку до друку).*

46. Геряк С.М. Зміни гормонального статусу та ліпідного складу крові у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали ХLІХ підсумкової наукової конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". – Тернопіль, 2007. – С. 106-108.

47. Геряк С.М. Особливості імунокоригуючої дії корвітину у вагітних із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали науково-практичної конференції "Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії" 9-10 жовтня 2007 р.- Тернопіль, 2007. – С. 17-19.

48. Геряк С.М. Клінічна ефективність застосування корвітину для лікування плацентарної недостатності та дистресу плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом //Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Медико-біологічні аспекти діагностичного процесу" 2-3 листопада 2007 р. – Львів-Рівне, 2007. – С. 56-58.

АНОТАЦІЯ

**Геряк С.М. Структурно-функціональні порушення в системах забез­печення вагітності та пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом: профі­лактика, лікування та прогнозування ускладнень.**– Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2008.

На основі результатів динамічних комплексних досліджень з визначенням рівня гормонів ЩЗ, ТТГ та йодурії, УЗД ЩЗ і стану плацентарного комплексу, біофізичного профілю плода, порушень центральної та периферичної гемодинаміки, активності ПОЛ та стану АОСЗ, змін клітинної та гуморальної ланок імунітету, реактивності системи крові, морфологічного, гістологічного та електронно-мікроскопічного дослідження плаценти у 356 жінок (274 вагітних із субклінічним гіпотиреозом, 52 вагітних контрольної групи в еутиреозі та 30 здорових невагітних жінок другої контрольної групи) встановлено, що під час вагітності посилюються клінічні прояви гіпотиреозу з розвитком гіпо­тиреоїдного, анемічно-гіпоксичного синдромів, вторинного імуноде­фіциту, гіперпероксидації, систоло-діастолічної дисфункції міокарда, які є патоге­нетичними ланками розвитку та прогресування плацентарної дисфункції і дистресу плода у вагітних із СГ.

Обгрунтовано адекватні диференційовані програми і алгоритми ведення вагітності в залежності від клініко-патогенетичного варіанту субклінічного гіпотиреозу. Так, вагітним, СГ у яких протікає на фоні вторинного імуноде­фіцитного стану та/або анемічно-гіпоксичного синдрому доцільно призначати медикаментозний комплекс з включенням L-тироксину та імуномодулятора імунофану, а у вагітних із СГ при клінічному переважанні синдрому гіперпе­роксидації та/або систоло-діастолічної дисфункції серця в комплексну терапію до гормонозамісного лікування необхідно включати цитопротектор з анти­оксидантними властивостями корвітин. Показано достовірно вищу клінічну ефективність запропонованих програм лікування в порівнянні зі стандартною.

**Ключові слова:** вагітність, субклінічний гіпотиреоз, тиреоїдно-тирео­троп­ний, імунний, про- і антиоксидантний гомеостаз, центральна і пери­ферична гемодинаміка, плацентарна дисфункція, дистрес плода, L-тироксин, імунофан, корвітин.

АННОТАЦИЯ

**Геряк С.Н. Структурно-функциональные нарушения в системах обеспечения беременности и родов у женщин с субклиническим гипо­тиреозом: профилактика, лечение и прогнозирование осложнений.**– Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2008.

Проведенное исследование посвящено обоснованию патогенетических механизмов развития и прогрессирования плацентарной дисфункции и дистресса плода у беременных с субклиническим гипотиреозом, а также разработке адекватных и эффективных программ лечения и профилактики этих патологических состояний.

В динамике обследовано 356 женщин, среди них – 274 беременных с субклиническим гипотиреозом, которые в зависимости от использованной программы лечения были распределены на 6 групп. І группу составили 61 беременная с СГ (группа сравнения), которые получали стандартную медикаментозную терапию согласно утвержденного протокола с обя­за­тельным включением препаратов йода; 66-и беременным ІІ группы допол­нительно назначали L-тироксин в дозе 1,9 мкг/кг/сутки; 72 беременным ІІІ группы добавляли синтетический иммуномодулятор с антиоксидантными свойствами иммунофан по 1 мл внутримышечно через день, на курс лечения 10 иньекций; в медикаментозный комплекс 75 беременных ІV группы предусмотрено включение ангиопротектора с иммуномодулирующими свойствами корвитина в дозе 0,5 г/сутки 10 дней. Контрольную группу составили 52 здоровых беременных, вторую контрольную группу – 30 здоровых небеременных женщин.

На основании определения уровня гормонов ЩЖ, ТТГ в крови и йодурии, УЗИ ЩЖ и состояния плацентарного комплекса, биофизического профиля плода, нарушений центральной и периферической гемодинамики, активности ПОЛ и АОСЗ, изменений клеточного и гуморального иммунитета, реактивности системы крови, морфологического, гистологического и электронно-микроскопического исследования установлено, что плацентарная дисфункция с соответствующими структурно-морфологическими изме­нениями плаценты и развитие дистресса плода у беременных с СГ – мультипатогенетические состояния, поэтому могут развиваться и про­грессировать при нарушениях деятельности в системах: сердечно-сосудистой (развитие систолической или диастолической дисфункции миокарда с гиподинамией кровообращения), крови (анемия с нарушением поверхностной архитектоники эритроцитов), имунной (дисбаланс в работе клеточного и гуморального звеньев с развитием вторичного иммуно­дефицита), свободно-радикального окисления (гиперактивация ПОЛ при снижении функциональной способности антиоксидантных систем защиты) или при комбинации вышеперечисленных факторов. Причем, выраженность клинической симптоматики основного заболевания и развитие плацентарной дисфункции и дистресса плода зависят от клинико-патогенетического варианта и длительности течения гипотиреоза, возраста беременной и периода гестации, что и определяет программу лечения и профилактики плацентарной дисфункции, а также ведения послеродового периода беременной и новорожденного.

Показано положительный клинический эффект лечения плацентарной дисфункции и дистресса плода у беременных с СГ при использовании оригинального иммуномодулирующего препарата иммунофана, который, кроме достоверного повышения уровня CD3+-лимфоцитов за счет восстановления количества CD4+-хелперов и CD8+-супрессоров и снижения уровня В-лимфоцитов (CD22+), Ig G, M, A и ЦИКов, проявлял умеренный антиоксидантный эффект за счет нормализации функционального состояния макрофагов и предупреждения возникновения у них оксидативного стресса. Данный терапевтический комплекс оказался наиболее эффективным у беременных, субклинический гипотиреоз у которых протекает на фоне выраженного вторичного иммунодефицитного состояния и/или анемически-гипоксического синдрома. Кроме того, установлено выраженные кардиоцитопротекторные (что проявлялось достоверным улучшением систолической и диастолической функции миокарда), антиоксидантные (вероятное снижение концентрации МДА, ДК, ПУ, ГО и восстановление функциональных возможностей глютатионовой, витаминной и СОД-зависимой антирадикальных систем защиты организма) и иммуно­модулируюющие (достоверное повышение количества и функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, и снижение уровня в крови В-лимфоцитов CD22+ и ЦИКов) свойства корвитина при СГ у беременных разного возраста и срока гестации. Поэтому было показано, что беременным с СГ при клиническом преобладании синдрома гиперпероксидации и/или систоло-диастолической дисфункции сердца в комплексную терапию необходимо, кроме гормонозаместительного лечения, включать корвитин.

Показано достоверно более клиническую эффективность предло­женных программ лечения по сравнению со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** беременность, субклинический гипотиреоз, тиреоидно-тиреотропный, иммунный, про- и антиоксидантный гомеостаз, центральная и периферическая гемодинамика, плацентарная дисфункция, дистресс плода, L-тироксин, иммунофан, корвитин.

ANNOTATION

**Geryak S.N. Structural-functional violations in the providing systems of pregnancy and births at women with subclinical hypothyroidism: prophylactic, medical treatment and prognostication of complications.** – Manuscript.

Dissertations on gaining for the scientific degree of the doctor of medical sciences after speciality 14.01.01 – obstetrics and gynaecology. – the Odessa state medical university MHC of Ukraine, Odessa, 2008.

On the basis of dynamic complex investigation of 356 patients (274 pregnants with subclinical hypothyroidism, 52 euthyroid pregnant women and 30 non-pregnants of control group) with determination of thyroid gland hormones, TTG and ioduria, ultrasonography of thyroid gland and state of placental complex, fetal biophysical profile, violations of central and peripheral haemodynamic, activity of peroxide lipid oxidation and state of antioxidant systems, changes of cellular and humoral immunity, reactivity of the blood system, morphological, hystological and electronic-microscopic research of placenta were performed. Increasing of clinical signs of hypothyroidism with development of hypothyroid increase during pregnancy, anemic-hypoxic syndromes, secondary immunodeficiency, hyperperoxidation, systolo-dyastolic myocardial dysfunctions were established, which are the pathogenetic links of development and progress of placental insufficiency and fetal distres at pregnant with subclinical hypothyroidism.

Adequate differentiated programs and algorithms of pregnancy' management according from different clinico-pathogenetic types of subclinical hypothyroidism were confirmed. Pregnants with subclinical hypothyroidism at with secondary immunodeficiensy and/or anemic-hypoxic syndrome a treatment complex with permanent hormonal L-thyroxin and Immunofan immunomodulator therapy is recommended. Pregnant with subclinical hypothyroidism with predominance of hyperperoxidation syndrome and/or systolo-dyastolic heart dysfunction in complex hormonal treatment by citoprotector with antioxidant properties Corvitin is necessary to indicate. Higher clinical effect of the offered programs with standard therapy of medical treatment comparing are shown here.

**Key words:** pregnancy, subclinical hypothyroidism, thyroid-thyrotropic, immune, pro- and antioxidant homeostasis, central and peripheral haemodynamic, placental insufficiency, fetal distres, L-thyroxin, Immunofan, Corvitin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АОСЗ – антиоксидантна система захисту

БПП – біофізичний профіль плода

ВРОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів

ГВ – глютатіон відновлений

ГО – глютатіон окиснений

ДК – дієнові кон'югати

ЗПОС – загальний периферичний опір судин

КТГ – кардіотахографія

КДТ – кінцево-діастолічний тиск

МДА – малоновий диальдегід

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПУ – перекисоутворення

СГ – субклінічний гіпотиреоз

СІ – систолічний індекс

СОД – супероксиддисмутаза

ТТГ – тиротропний гормон

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

УІ – ударний індекс

ФВ – фракція викиду

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЩЗ – щитоподібна залоза

IVRT – час ізоволюметричної релаксації шлуночків

Vcf – швидкість циркулярного скорочення волокон міокарду

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>