

Ефективність та безпечність профілактики ускладнень перебігу вагітності та розвитку патології плода у жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом

А.П. Дністрянська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Проведено дослідження перебігу вагітності у жінок з дифузним нетоксичним зобом та виявлено найбільш поширені ускладнення перебігу вагітності. Встановлено, що застосування йоду та фолієвої кислоти (йодофолу) профілактує розвиток патології вагітності та плода.

Ключові слова: вагітність, йододефіцит, фолієва кислота, профілактика ускладнень вагітності.

Фізіологічний розвиток ембріона і в подальшому – плода забезпечується формуванням множинних багатограних зв'язків між організмом матері та фетоплацентарним комплексом. Необхідність таких зв'язків виникає з моменту імплантації ембріона в слизову оболонку матки і удосконалюється під час усього періоду вагітності. У взаємозв'язках між організмом матері та плодом суттєву роль відіграє параплацентарний обмін, який забезпечується як морфологічними особливостями фетоплацентарного комплексу, так і біохімічними процесами, які відбуваються як безпосередньо в плаценті, так і в усьому організмі матері і плода. Значна кількість мікроелементів, білкових, ліпідних та вуглеводних сполук відіграють свою роль у фізіологічному перебігу цих процесів. Одним з основних елементів, необхідних для функціонування організму людини, є йод.

Йод входить до складу гормонів щитоподібної залози – тироксину (T_4), який містить 4 атоми йоду, і трийодтироніну (T_3), у складі якого є 3 атоми йоду. Цей мікроелемент забезпечує енергетичний баланс в організмі, баланс між процесами збудження та гальмування в нервовій системі, сприяє фізіологічному функціонуванню процесів вищої нервової системи людини, тим самим є основою розумової діяльності людини. Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у забезпеченні фізичного та статевого розвитку дитини, формуванні її серцево-судинної системи, всіх відділів нервової системи та імунного стану.

Особливу роль гормони щитоподібної залози відіграють під час вагітності – вони регулюють метаболічні процеси, попереджають розвиток можливих патологій.

Під час вагітності функція щитоподібної залози стимулюється багатьма специфічними факторами, такими, як підвищена продукція хоріонічного гонадотропіну, гормонів яєчників, тироксинзв'язувального глобуліну, зростання ниркового кліренсу йоду і зміни метаболізму тиреоїдних гормонів вагітної жінки, які зумовлені функціонуванням фетоплацентарного комплексу [2, 5, 9].

Нестача йоду під час вагітності призводить до порушення розвитку нервової системи плода і новонародженого. Це зумовлено тим, що в I триместрі вагітності відбуваються закладка та диференціювання структур центральної нервової системи плода. Активний розвиток головного мозку і його структур у неонатальний

період прямо залежить від інтрацеребрального рівня тироксину, який корелює з рівнем вільного T_4 плазми крові. Щитоподібна залоза плода закладається на 4–5-му тижні внутрішньоутробного розвитку плода і лише на 16–17-му тижні починає активно функціонувати. До цього моменту вже відбулися закладка і диференціювання основних структур мозку. Отже, початок формування центральної нервової системи плода відбувається лише під впливом тиреоїдних гормонів матері, потреба в яких відповідно зростає. У цьому і полягає фізіологічна раціональність гіперстимуляції щитоподібної залози вагітної жінки [4, 9].

Численними спостереженнями встановлено, що навіть субклінічні форми тиреоїдної патології, тобто відхилення, які прийнято вважати ще десь у межах норми, хоч і на межі хвороби, у майбутньої матері можуть призвести до серйозних ускладнень вагітності і несприятливо вплинути на стан плода та новонародженого. Нестача йоду в організмі вагітної жінки може призвести до гнійно-септичних ускладнень у новонароджених (пневмонія, сепсис). Вагітність сама по собі є серйозним навантаженням на організм і призводить нерідко до серйозного дисбалансу мікроелементів в організмі. Загальний вплив вагітності, нестачі йоду і несприятливої екологічної ситуації істотно підсилює дефіцит продукування тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою. У багатьох випадках цей ефект виявляється настільки значущим, що компенсаторне, навіть значно виражене, збільшення розмірів залози не може нормалізувати її функцію, в результаті чого поступово наростають прояви гіпотиреозу, спочатку субклінічного, а потім – явного [2, 9, 12].

За наявності помірного і легкого йодного дефіциту механізми розвитку дифузного зоба більш складні. Встановлено, що зі збільшенням тяжкості йодної недостатності розширюється спектр йододефіцитних захворювань. Навіть легкий йодний дефіцит може спричинити розвиток інтелектуальної вади, тобто народженню дитини зі зниженим інтелектом. Для адекватного розвитку нервової системи плода синтезування тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою матері повинне зростати на 30%. Нестача йоду в організмі жінки ще до настання вагітності зумовлює роботу щитоподібної залози на межі резервних можливостей. Подальше підвищення функціональних вимог до неї за умов існуючого йодного дефіциту може призвести до розвитку функціональної гестаційної гіпотироксинемії.

У другій половині вагітності змінюється метаболізм тиреоїдних гормонів, який спричинений формуванням і функціонуванням фетоплацентарного комплексу. Безпосередньо через плаценту до плода проникає лише обмежена кількість тиреоїдних гормонів матері (T_3 , T_4). Принцип обмеження в адекватному обміні тиреоїдних гор-

монів і йоду між материнським організмом і плодом має рівень функціональної активності плацентарних йоденаз.

Отже, за умови недостатнього надходження йоду в організм вагітної жінки розвивається відносна чи абсолютна йодна недостатність, яка спричиняє розвиток зоба в матері, гіпотиреозу та гіперплазію щитоподібної залози у плода.

Гіпотиреоз є причиною підвищеного ризику мимовільного переривання вагітності, загибелі дитини в утробі або народження мертвої дитини, народження дитини з вадами розвитку різних органів і систем (розумова відсталість, глухонімота, косоокість, карликовість), з уродженим гіпотиреозом.

Перебіг вагітності на фоні гіпотиреозу ускладнюється хронічними інфекціями носоглотки (тонзиліт, фарингіт, гайморит), запальними захворюваннями дихальної системи (гострі респіраторні інфекції, запалення легенів, бронхіт), захворюваннями серцево-судинної системи, травного тракту (гастродуоденіт, холецистит, гепатит), хворобами сечовивідних шляхів, високою схильністю до алергійних реакцій, алергійними захворюваннями. Пацієнтки з діагнозом «субклінічний гіпотиреоз» належать до групи людей, які часто хворіють. Це свідчить про недостатність рівня противірусного і протимікробного імунітету. Обтяжений акушерський анамнез у пацієнток з субклінічним гіпотиреозом дозволяє припустити, що провідну роль у генезі акушерської патології відіграє тиреоїдна дисфункція щитоподібної залози. У загальному плані вагітні з діагнозом «субклінічний гіпотиреоз» скаржаться на постійну слабкість, швидку стомлюваність, млявість, сонливість, спостерігаються дисфункція шлунка у формі закрепку, сухість шкіри, погіршення пам'яті, випадання волосся, головний біль, запаморочення, мерзлякуватість. Наведені симптоми можуть бути проявом самої вагітності, на що вказує наявність їх у вагітних, що не мали субклінічного гіпотиреозу, проте у здорових вагітних ці симптоми спостерігалися значно рідше [5].

Як відомо, сьогодні з їжею ми не отримуємо достатньої кількості йоду і маємо потребу в додатковому прийомі цього елемента. Можна урізноманітнити свій раціон морською рибою, кальмарами, креветками, мідіями, салатом з морської капусти. Не варто забувати про те, що йод міститься також у молочних продуктах і в м'ясі, сушеному інжирі. Однак з їжею його потрапляє недостатньо. Так, за рекомендаціями ВООЗ МРКІДЗ від 2001 р., в період поза вагітністю потреба в йоді становить 150–200 мкг на день, під час вагітності та годування груддю вона збільшується до 200–250 мкг на день, що потребує додаткового вживання йоду у формі препаратів.

Окрім йоду, для фізіологічного розвитку плода існує потреба в багатьох сполуках, зокрема у фолієвій кислоті – водорозчинному вітаміні В₉, який необхідний для росту і розвитку кровоносної, імунної та нервової системи плода. Екзогенна фолієва кислота, що потрапляє в організм з їжею, а також та, яка синтезується мікрофлорою кишечника (ендогенна), в організмі відновлюються до коензиму (тетрагідрофолієвої кислоти). Цей коензим необхідний для багатьох важливих метаболічних процесів: участь в утворенні пуринів, піримідинів, нуклеїнових амінокислот. Фолатні коферменти підвищують використання організмом глютамінової кислоти і тирозину, а також необхідні для обміну холіну. У синергізмі з цианокобаламіном (вітамін В₁₂) стимулює кровотворення (необхідна для диференціації і дозрівання мегалобластів), частково бере участь в еритропоезі. Фолієва кислота володіє акцепторними властивостями щодо водню, і це визначає її участь в окисно-відновних процесах.

Фолієва кислота метаболізується до тетрагідрофолієвої кислоти, що є кофактором ферментних систем, які беруть участь у перенесенні різних вуглеводних радикалів.

На стадії внутрішньоутробного розвитку плода в процесах реплікації ДНК бере участь фолієва кислота. Від нестачі фолієвої кислоти в першу чергу страждає кістковий мозок, що може призвести до розвитку мегалобластної анемії, а також підвищується ризик розвитку дефектів нервової трубки. У період зачаття і перші 4 тиж можливі розвиток гідроцефалії плода, відсутність головного мозку, мозкові грижі, затримка розумового розвитку плода. Під час вагітності – гестоз, підвищення ризику викидня, передчасні пологи, відшарування плаценти. Аненцефалія виникає внаслідок незмикання верхнього (головного) кінця невральної трубки. У цих випадках порушується правильний розвиток головного мозку та черепа. Вагітність плодом з аненцефалією часто закінчується викиднем, а якщо дитина і народжується, то мертвою або ж помирає незабаром після народження. Це зумовлено тим, що фолієва кислота регулює формування нервових клітин ембріона, що є вкрай важливо для нормального розвитку. Щодобове застосування фолієвої кислоти на ранніх термінах вагітності може попередити такі дефекти нервового стовбура плода, як аненцефалія і розщеплення хребта (spina bifida) [13, 14].

Крім того, фолієва кислота попереджає передчасні пологи, а отже – народження недоношених дітей, передчасний розрив навколоплодових оболонок, важлива для росту і розвитку тканин плаценти, нових судин у матері.

Ступінь всмоктування та утилізації фолієвої кислоти залежить від характеру їжі і способу її приготування. Біодоступність синтетичної фолієвої кислоти вище, ніж фолієвої кислоти, яка надходить з їжею. Рекомендована добова доза вимірюється в мікрограмах «харчового фолатного еквівалента». Вагітним жінкам рекомендується вживати 400–600 мкг фолієвого еквівалента на добу. Фолієва кислота не накопичується в організмі людини, її запас необхідно щоденно поповнювати.

Беручи до уваги суттєву роль мікроелемента йоду та фолієвої кислоти у фізіологічному перебігу вагітності та зростання поширеності патологій щитоподібної залози серед населення України, пошук адекватних засобів із вмістом йоду та фолієвої кислоти з метою профілактики перинатальних ускладнень є актуальним.

Мега дослідження – оцінити ефективність та безпечність застосування з метою профілактики розвитку патологій плода та ускладнень вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози комплексного препарату Йодофолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне клінічно-лабораторне обстеження 73 вагітних, що перебували на обліку в жіночій консультації Вінницького клінічного міського пологового будинку № 1 та обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, із них 22 з діагнозом дифузний еутиреоїдний зоб (I група), 18 – з гіпотиреозом, компенсованим L-T₄, (II група) та 33 здорових жінок (III група). За віком, паритетом, наявністю супутньої екстрагенітальної патології групи були репрезентативні. Також проводили ретроспективні дослідження перебігу вагітності в жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом, які спостерігалися в жіночій консультації Вінницького клінічного міського пологового будинку № 1 у 2009–2011 рр. (проаналізовано 127 індивідуальних карт спостереження за вагітними та історій пологів). Перебіг вагітності оцінювали згідно з

Таблиця 1

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у вагітних з патологією щитоподібної залози у 8 тиж гестації (M±m)

Показники	I група, n(t _{1,2})=22	II група, n(t _{2,3})=18	III група, n(t _{3,1})=33	Норма
ТТГ, мМО/л	3,4±1,7	12,4±4,3*	2,1±1,1	1-3,5
T ₄ , нмоль/л	9,8±2,3*	8,3±1*	11,5±3	10-23,5

Примітка: * – достовірна відмінність між показниками I та II груп порівняно з III.

Наказами МОЗ України за клінічними критеріями, показниками біохімічних досліджень, ультразвуковими дослідженнями, проведеними двічі: в 11 та 20 тиж. Додатково досліджували рівні прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е2), пролактину (Прл), фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у крові.

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози визначали рівень вільного тироксину (в T₄) та тиреотропного гормону (ТТГ) методом хемолюмінісценції з використанням стандартних тест-систем (Ansell, 1996).

Усім вагітним призначали препарат Йодофол з вмістом 200 мкг калію йодиду та 400 мкг фолієвої кислоти по 1 таблетці на день з моменту взяття на облік – 7–8 тиж вагітності до 12 тиж (протягом 4 тиж).

Критеріями безпечності застосування препарату було визначення АлАТ активності ферментів печінки та ЛДГ₅.

Результати досліджень оброблені за допомогою пакету прикладних програм Statistica. Дані подані у формі середніх арифметичних значень та помилки середнього (M±m). Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення ретроспективних досліджень встановлено: наявність раннього гестозу – у 43 (34,4%) вагітних, прояви невиношування вагітності у терміні до 12 тиж – у 57 (45%), у 7 (5,6%) вагітність закінчилася викиднями. У терміні з 12 до 22 тиж вагітності у 44 (35,2%) спостерігалися ознаки невиношування: у 1 (0,8%) жінки вагітність закінчилася пізнім викиднем; передчасні пологи спостерігалися у 12 (9,6%); передчасний розрив навколоплодових оболонок – у 72 (57,6%); анемія вагітних різних ступенів тяжкості – у 93 (74,4%) жінок.

Отже, у жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом спостерігалася висока частота перинатальних ускладнень, що доводить необхідність застосування профілактичних заходів.

Проспективні дослідження, проведені нами, виявили тенденції до дисбалансу гормонів щитоподібної залози та гіпофіза у вагітних досліджуваних груп (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, у жінок з тиреоїдним зобом рівень ТТГ практично не виходив за межі референтних величин, але мав суттєву тенденцію до підвищення. У жінок з клінічним гіпотиреозом рівень його був суттєво збільшений. Це призводило до суттєвого зниження T₄ у жінок II групи та тенденції до зниження у вагітних I групи.

Як видно з даних табл. 2, застосування препарату Йодофол протягом 4 тиж призвело до покращання співвідношення гормонів гіпофіза та щитоподібної залози у вагітних з патологією щитоподібної залози. Відсутня достовірна різниця показників ТТГ та T₄ у жінок I та II групи порівняно з контрольною групою, що свідчить про збалансування гормонального фону.

За даними ультразвукового дослідження розвитку вагітності в 11 тиж було встановлено, що в усіх групах не

Таблиця 2

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у жінок з патологією щитоподібної залози у 12 тиж вагітності (M±m)

Показники	I група, n(t _{1,2})=22	II група, n(t _{2,3})=18	III група, n(t _{3,1})=33	Норма
ТТГ, мМО/л	2,5±1,6	3,9±2,2	2±1,2	1-3,5
T ₄ , нмоль/л	14,5±2,4	11,3±1,9	12,3±3,8	10-23,5

виявлено патології внутрішньоутробного розвитку, однак у 3 (15,3%) пацієнток II групи виявлено підвищений тонус матки, що було розцінено як загроза переривання вагітності, і призначено відповідну терапію.

Гонадотропну функцію гіпофіза в обстежених жінок оцінювали за вмістом ЛГ, ФСГ та пролактину в крові. Зважаючи на регулюючий вплив ТРГ не лише на ТТГ, а і на продукцію пролактину (G.P. Redmond), було досліджено його вміст у групах порівняння і виявлено, що гіперпролактинемія була в 3 жінок (31,8%) з I групи і 4 (22,2%) – II групи, тоді як у контрольній групі підвищеного рівня пролактину в крові не виявлено.

Комплекс профілактичних заходів із застосуванням Йодофолу призвів до гармонізації гормонів гіпофіза та фетоплацентарного комплексу.

Оцінюючи активність печінкових ферментів, слід відзначити, що до лікування в I та III групах активність АлАТ та ЛДГ₅ була в межах реферативних величин (0,37±0,03 ммоль/ (голжл) та 1,4±0,05 ммоль/ (голжл) відповідно). У II групі спостерігалася незначна тенденція до підвищення активності цих ферментів. Через 4 тиж після вживання Йодофолу активність АлАТ та ЛДГ₅ суттєво не змінилась, що свідчить про безпечність застосування цього препарату.

Отже, можна стверджувати, що адекватна профілактика комплексним препаратом Йодофолом, який містить калія йодид та фолієву кислоту, призводить до компенсаторних змін у гіпоталамо-гіпофізарній системі жінки, зменшує кількість ускладнень у перебігу вагітності, забезпечує фізіологічний розвиток плода, є ефективним та безпечним профілактичним засобом.

ВИСНОВКИ

1. За наявності дифузного еутиреоїдного зоба та субклінічного гіпотиреозу вагітність ускладнюється невиношуванням, раннім гестозом, передчасними пологами, передчасним відходженням навколоплодових вод, анемією вагітних різного ступеня тяжкості.
2. Патологія щитоподібної залози під час вагітності призводить до гормонального дисбалансу між гіпофізом, щитоподібною залозою та гормонами плаценти та яєчників.
3. Застосування профілактичного комплексу Йодофолу, що включає калію йодид та фолієву кислоту, зменшує вираженість дисгормональних змін у системі гіпофіз – щитоподібна залоза – яєчники – фетоплацентарний комплекс, ефективно забезпечує фізіологічний розвиток вагітності та є безпечним у застосуванні.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонародженого в жінок з патологією щитоподібної залози, які в комплексі профілактичних та лікувальних заходів приймали Йодофол із вмістом калію йодиду та фолієвої кислоти, що дозволить оцінити його комплексний вплив на профілактику перинатальних ускладнень.

Эффективность и безопасность профилактики осложнений течения беременности и развития патологии плода у женщин с эутиреоидным нетоксическим зобом
А.П. Днистрянская

Проведено исследование течения беременности у женщин с диффузным нетоксическим зобом и выявлены наиболее распространенные осложнения течения беременности. Установлено, что использование йода и фолиевой кислоты (йодофола) профилактирует развитие патологии беременности и плода.

Ключевые слова: беременность, йододефицит, фолиевая кислота, профилактика осложненной беременности.

Efficacy and safety prevention of complications of pregnancy and fetal development of pathology in women with euthyroid nontoxi goiter
A. Dnistrianska

An examination of pregnancy in women with goiter and found the most common complication of pregnancy. Found that the use of iodine and folic acid (yodofol) prevent development of pathology of pregnancy and the fetus.

Key words: pregnancy, iodine deficiency, folic acid, prophylaxis.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях/ Гублер Е.В., Генкин А.А. – Л., 1973. – С. 3 –28.

2. Жук С.И. Дисгормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста //Здоров'я України. – 2007 – № 18/1. – С. 3.
 3. Оксюта В.М. Дослідження якості

життя у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу //Вісник морфології. – 2010. – № 16/4. – С. 891–894.
 4. Кравченко В.І. Йододефіцит триває – здоров'я населення погіршується// Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 6 (18). – С. 9–18.
 5. Паньків В.І., Масляно В.А., Пашковська Н.В. та ін. Оцінка тяжкості йодної недостатності у Карпатському регіоні// Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 7–10.
 6. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 200 с.
 7. Чайка В.К. Организация системы оказания специализированной помощи бесплодным супружеским парам в Украине / Чайка В.К., Акимова И.К.
 8. Полова М.В. и др.. //Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Донецк: ООО Лебедь, 2003. – С. 108–109.
 9. Шидловський В.О., Дейкало І.М., Шидловський О.В. Йододефіцитні захворювання. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. – 82 с.

10. Юзько О.М. Клініко-статистичний аналіз застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 135–137.
 11. The blood in the hypothyroidism / J.E. Ansell, L. Braverman, R. Utiger / Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 7th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, – 1996. – P. 821–825.
 12. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 549–555. Katowice: Videograf II, 2004, s. 211.
 13. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and womens reproductive health // Thyroid. – 2004. – 14 (Suppl 1). – P. 5–15.
 14. Whitrow et al. Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. //Am. J. of Epidemiology. – 2009. – 170 (12). – S. 1486–93.