

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

**ГУ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ»**

УДК 576.344:618.3(584.3)

На правах рукописи

САЙДАХМАДОВА ШАХЛО ДЖУМАХОНОВНА
ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ У
ЖЕНЩИН С ЭУТИРЕОИДНЫМ ДИФФУЗНЫМ ЗОБОМ И
ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИЕЙ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
М.А. Хакназарова

Душанбе – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиология и классификация йоддефицитных состояний среди беременных	14
1.2. Функция щитовидной железы у беременных с йоддефицитными состояниями.....	17
1.3. Влияние эутиреоидного диффузного зоба на течение беременности и плод	21
1.4. Механизм развития плацентарной недостаточности у женщин с йоддефицитными состояниями.....	25
1.5. Диагностика, лечение и профилактика плацентарной недостаточности у женщин с йоддефицитными состояниями.....	32
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Объект и объем исследования	38
2.2. Методы исследования.....	40
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1. Клинико-социальная характеристика обследованных женщин.....	48
3.2. Гормональная функция плаценты у беременных с эутиреоидным зобом.....	59
3.3. Гемодинамическая функция плаценты у беременных с эутиреоидным зобом.....	69
3.4. Гистологическая картина плацент у женщин с эутиреоидным зобом.....	74
3.5. Результаты профилактики плацентарной недостаточности донаторами оксида азота у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией	79
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Основные научные результаты исследования	95
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	96
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	– аорта плода
АП	– артерия пуповины
БПР	– бипариетальный размер
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ДБ	– длина бедра
ДЖ	– диаметр живота
ДЭЗ	– диффузный эутиреоидный зоб
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– индекс резистентности
ЙДЗ	– йоддефицитные заболевания
МА	– маточная артерия
П	– прогестерон
ПИ	– пульсационный индекс
ПЛГ	– плацентарный лактоген
ПН	– плацентарная недостаточность
ПС	– перинатальная смертность
СДО	– систоло-диастолическое отношение
СЗРП	– синдром задержки развития плода
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХГ	– хорионический гонадотропин
ЦНС	– Центральная нервная система
Э₂	– эстрадиол
Э₃	– эстриол

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В настоящее время усилия врачебных сообществ различных стран мира направлены на снижение показателей материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. Диффузный нетоксический зоб является самой распространенной тиреоидной патологией среди беременных женщин, проживающих на территориях с наличием йодного дефицита. Дефицит йода является естественным экологическим феноменом, поскольку плодородная почва, а также растительная и животная пища содержат очень мало этого микроэлемента. В связи с этим ЙДЗ являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира. Согласно данным ВОЗ, около 1570 млн. человек (30 % населения земного шара) имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 500 млн. людей проживает в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба. Таджикистан относится к эндемической зоне йододефицита [Э.К. Айламазян и соавт.,2014; G. Malin 2014; S. Hansen 2016; N.V. Pasyechko 2019].

Йод является структурным компонентом гормонов щитовидной железы (тиреоидных гормонов, ТТГ), которые определяют активность течения практически всех метаболических процессов в организме. Для синтеза гормонов щитовидной железы самым важным элементом является йод. Поэтому достаточное поступление в организм человека йода предполагает нормальное функционирование щитовидной железы с обеспечением многих процессов метаболизма. Во время беременности потребность в йоде увеличивается и последствиями недостаточного поступления йода могут быть стимуляция щитовидной железы как женщины, так и плода, развитие некоторых осложнений беременности, родов и послеродового периода, неблагоприятные условия развития плода с нарушением формирования ЦНС,

зоба, аномалий плода, СЗРП [Н.А.Смолей, 2015; Е.А. Трошина, 2016; Н.А.Белых 2017; Е.Н. Кравченко, 2017].

Диффузный зоб возникает как компенсаторный механизм, обеспечивающий достаточный синтез тиреоидных гормонов в условиях нехватки йода. По критериям ВОЗ, если более 10% населения региона страдает диффузной гиперплазией щитовидной железы, то данный регион признается эндемическим по зобу. Распространенность зависит от выраженности йодного дефицита. Так, если в регионах легкого йодного дефицита распространенность эутиреоидного зоба составляет порядка 10 % населения, то при тяжелом йодном дефиците она может достигать 100 %. Йоддефицитные заболевания являются одними из самых распространенных эндокринных заболеваний человечества. Более 1,5 млрд. людей подвержены им, 655 млн. имеют увеличенную щитовидную железу, 43 млн. — выраженную умственную отсталость из-за дефицита йода [Н.М. Платонова, 2015; Е.А. Трошина, 2016].

Изучение влияния эутиреоидного диффузного зоба на рост и развитие плода у беременных представляет большой интерес, в связи с регистрируемой мертворождаемостью, ранней неонатальной смертностью и заболеваемостью новорожденных у данного контингента женщин [Т.П.Шестакова, 2018; С.Д.Яворская и соавт, 2019]

Степень изученности научной задачи. Анализ литературы последних лет по теме диссертационной работы показал, что вопросы особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, акушерских и перинатальных исходов, влияния на плод и дальнейшее развитие детей женщин с патологией щитовидной железы широко изучаются. Данная тема является приоритетной во многих странах, являющихся эндемической зоной по йоддефицитным состояниям, в том числе в Таджикистане. Вместе с тем, до настоящего времени недостаточно изучены вопросы влияния различных йоддефицитных состояний на пренатальное развитие плода и вопросы

возможности профилактики плацентарной недостаточности у данного контингента женщин. Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания и является частью целевой комплексной темы «Сохранение и восстановление репродуктивной функции женщин» номер гос. регистрации № 0113ТJ00329

Теоретические и методологические основы исследования.

Теоретической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных ученых, посвященные эпидемиологии и классификации йоддефицитных состояний среди беременных, функции щитовидной железы у беременных с йоддефицитными состояниями, влиянию эутиреоидного диффузного зоба на течение беременности и плод, механизмам развития плацентарной недостаточности у женщин с йоддефицитными состояниями, возможностям диагностики, лечения и профилактики плацентарной недостаточности.

Методологической основой исследования явились современные методы диагностики, которые характеризуются новизной, доступностью и возможностью использовать в практическом здравоохранении – иммуноферментный метод определения гормонов щитовидной железы и гормонов фето-плацентарного комплекса, ультразвуковое исследование, включая исследование щитовидной железы и доплерометрию кровотока в системе «мать-плацента-плод», макро и микроскопическое исследование плацент, а также статистические методы исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Оптимизировать профилактику плацентарной недостаточности на основе результатов изучения влияния эутиреоидного диффузного зоба и гестационной гипотироксинемии у матери на пренатальное развитие плода.

Объект исследования. Беременные женщины с диффузным эутиреоидным зобом и беременные с гипотироксинемией, а также в послеродовом периоде их плаценты.

Предмет исследований. Предметом исследований было изучение особенностей клинико-социальной характеристики, гормональной и гемодинамической функций плаценты, гистологической картины плацент, возможностей профилактики плацентарной недостаточности беременных с гипотироксинемией и диффузным эутиреоидным зобом.

Задачи исследования:

1. Изучить течение беременности, акушерские и перинатальные исходы женщин с диффузным эутиреоидным зобом в зависимости от уровня тироксина.
2. Оценить гормональную функцию плаценты беременных с диффузным нетоксическим зобом в зависимости от уровня тироксина.
3. Изучить гемодинамическую функцию плаценты и частоту СЗРП беременных с диффузным нетоксическим зобом в зависимости от уровня тироксина.
4. Оценить гистологическую картину плацент у женщин с диффузным нетоксическим зобом.
5. Оценить клиническую эффективность и приемлемость профилактики плацентарной недостаточности донаторами оксида азота у беременных с диффузным нетоксическим зобом.

Методы исследования.

В исследовании использованы следующие методы: сбор анамнеза, клиническое – общий осмотр, измерение массы тела, роста, вычисление индекса массы тела, пальпаторное исследование щитовидной железы. Для диагностики функционального состояния щитовидной железы осуществляли

осмотр, пальпацию, ультразвуковое измерение размеров щитовидной железы, содержание гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона гипофиза.

Гормональная функция плаценты была изучена путем определения гормонов прогестерона, плацентарного лактогена и эстрогенов иммуноферментным методом. При этом использовали иммуноферментный анализатор «Униплан-200» и диагностические КИТ наборы фирмы «ХЕМА-МЕДИКС» (Россия). Все лабораторные исследования проводились в научной биохимической лаборатории ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ.

Гемодинамическая функция плаценты изучалась доплерометрически на аппарате АЛОКА-620. При проведении доплерометрии определяют максимальную систолическую скорость кровотока (С) и конечную диастолическую скорость (Д) в маточных сосудах, в артерии пуповины и аорте плода. Для диагностики синдрома задержки развития плода проводили ультразвуковую фетометрию. Ультразвуковые исследования щитовидной железы, фетометрия и доплерометрия проведены в отделении функциональной диагностики ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ. Макроскопическое исследование последов включало осмотр и измерение частей последа, в том числе взвешивание плаценты. Для микроскопического исследования плацент кусочки тканей плаценты фиксировали в 10% нейтральном (рН 7.2) растворе формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр микропрепаратов осуществляли с использованием микроскопа «Leica» (Germany) при увеличении x400. При просмотре микропрепаратов оценивали зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций, оценивали циркуляторные нарушения, наличие воспалительных изменений. Гистологическое исследование плацент проводили на кафедре гистологии Таджикского медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы статистического анализа Microsoft Excel. Определяли среднеарифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, для малых и неоднородных групп – по U-критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Корреляционную связь считали достоверной при коэффициенте корреляции от 0,5 до 1. Прямая корреляционная зависимость имела место при « + » значении коэффициента корреляции, обратная корреляционная зависимость при « - » значении коэффициента корреляции.

Область исследования. Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология; 3.1., 3.2., 3.3. – клиническая характеристика, гемодинамическая и гормональная функции плаценты у женщин с гипотироксинемией и диффузным эутиреоидным зобом.

Этапы исследования. Этапы исследования включали: планирование исследований, анализ литературы последних лет по теме диссертации, сбор материала, формирование групп обследованных женщин с учетом критериев включения и исключения, анализ полученных данных - оценка социальных и клинических особенностей беременных женщин с гипотироксинемией и диффузным эутиреоидным зобом, анализ течения беременности, родов, послеродового периода, акушерских и перинатальных исходов, данных доплерометрического и фетометрического исследований, гормональной функции плаценты, данных плацентометрии и гистологического исследования плацент, а также анализ результатов профилактики плацентарной недостаточности с использованием донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами. Следующим этапом явилось написание статей и написание диссертации.

Основная информационная и исследовательская база.

Информационной базой исследования послужили Российское национальное руководство по акушерству и гинекологии (2014 г), Руководство ВОЗ по профилактике йоддефицитных расстройств (2014 г.), Классификация ВОЗ степеней тяжести йододефицита (2012 г), классификация ICCID степеней тяжести диффузного увеличения щитовидной железы (2015), классификация Давыдова степеней тяжести нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» (2009г).

При выполнении исследований ознакомлена с диссертациями, посвященными плацентарной недостаточности при различных соматических заболеваниях и акушерских осложнениях, выполненными в акушерском отделе ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ – Салимова З.С.(2018г), Касимова Ш.С.(2017 г), Ходжиева П.И (2018г), Мулкамолова Л (2017 г), Арабова С.У (2017г.).

Работа выполнена в ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ и на кафедре гистологии ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино».

Достоверность результатов диссертации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Полученные при статистической обработке статистически значимые результаты достаточного объема материалов исследования, отраженные в публикациях подтверждают достоверность результатов диссертации. Основные результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику центров репродуктивного здоровья страны.

Научная новизна исследования. Установлено, что эутиреоидный диффузный зоб у беременных является риском развития плацентарной недостаточности. Показано, что у беременных с диффузным нетоксическим

зобом плацентарная недостаточность проявляется нарушением гормональной функции плаценты, характеризующейся снижением продукции плацентарных гормонов, более выраженной у женщин с гипотироксинемией. Доказано, что в третьем триместре беременности у женщин с эутиреоидным диффузным зобом нарушается гемодинамическая функция плаценты, в большей степени выраженная у женщин с гипотироксинемией. Гемодинамическая дисфункция проявляется изменениями всех уголнезависимых параметров, в большей степени выраженных в артерии пуповины.

Показано, что у женщин с гипотироксинемией неблагоприятные условия пренатального развития плода усугубляются более высокой частотой осложнений беременности и родов, в том числе плацентарной недостаточности и СЗРП, что обуславливает статистически значимое снижение средних оценочных баллов новорожденных по шкале Апгар, повышение частоты рождения маловесных детей по сравнению с соответствующими показателями у женщин с диффузным эутиреоидным зобом. Доказано, что применение донаторов оксида азота с целью профилактики плацентарной недостаточности у беременных с диффузным эутиреоидным зобом снижает частоту и степень тяжести нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Теоретическая значимость исследования. Установленные особенности патогенеза развития плацентарной недостаточности у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии ВУЗов.

Практическая значимость исследования. Предложены алгоритм профилактики плацентарной недостаточности у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и с гипотироксинемией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У беременных с диффузным нетоксическим зобом и с гипотироксинемией несостоятельность плаценты проявляется нарушениями гормональной функции ее, что доказывает статистически значимое снижение средних уровней эстрадиола и прогестерона в третьем триместре беременности по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин.

2. Частота женщин с низкими уровнями прогестерона среди женщин с гипотиреозом статистически значимо превышает соответствующий показатель у женщин с диффузным эутиреоидным зобом, что объясняет статистически значимое отличие частоты угрозы прерывания беременности в этих группах.

3. Частота нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин с эутиреоидным диффузным зобом составляет 42%, частота СЗРП – 10%, у женщин с гипотироксинемией – 55% и 20% соответственно. Уголнезависимые параметры доплерометрии статистически значимо повышаются у женщин с диффузным эутиреоидным зобом в отличие от соответствующих показателей у здоровых беременных и более значимо при гипотироксинемии.

4. Применение донатора оксида азота в сочетании с антиоксидантом во втором триместре беременности снижает частоту и степень выраженности нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

Личный вклад диссертанта: Диссертантом лично проведен обзор и критический анализ литературы, проведены набор материала, ретроспективное и проспективное исследование, включающее набор материала, статистический анализ полученных данных, написание статей, обобщение научных результатов, формулировка выводов и подготовка

практических рекомендаций, выступление на конференции, написание глав диссертации и автореферата.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции на тему «Медицина и здоровья» ГОУ «РМК», Душанбе. - 2015; на Республиканской научно-практической конференции на тему «Наука и молодежь» ГОУ «РМК» Душанбе. – 2017; на Республиканской научно-практической конференции на тему «Достижения медицинской отрасли Таджикистана за период независимости» ГОУ «РМК» Душанбе. – 2018; на XI-ой ежегодной республиканской научно-практической конференции на тему «Развитие сестринского дела в Таджикистане и роль современной технологии в медицине» посвященный 28-летию независимости Республики Таджикистан и годам развития сел, туризма и народных ремесел. ГОУ «РМК» Душанбе – 2019.

Публикации результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в реестр, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, рецензируемых ВАК РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 116 страницах (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5). Диссертация написана традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материал и методов исследования, главы 3, включающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка литературы, состоящего из 95 русскоязычных авторов и 56 англоязычных авторов, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные представления о росте и развитие плода у женщин с эутиреоидным диффузным зобом

1.1. Эпидемиология и классификация йоддефицитных состояний среди беременных

Йоддефицитные состояния являются серьезной проблемой во всем мире. Согласно данным экспертов ВОЗ, 2 млрд жителей нашей планеты живут в регионах йоддефицита. Проблема йоддефицита идентифицирована в 47 странах мира, которые включают 30% населения мира. Среди густонаселенных стран Индия и Китай, население этих стран составляет 8000 млн человек, относятся к эндемическим зонам по йоддефициту. Распространенность дефицита йода зависит от процентов потребления йодированной соли. Самая высокая распространенность дефицита йода определена в Европе, самая низкая – в Северной и Южной Америке. Россия относится к странам с легким йоддефицитом, но при этом 100 млн. жителей России недостаточное потребление йода угрожает здоровью. В Таджикистане ситуация с йоддефицитными состояниями более тяжелая, так как наша страна относится к региону умеренного йоддефицита. Основными клинико-биохимическими признаками йодного дефицита у беременных женщин, являющихся жительницами региона умеренного йоддефицита, являются низкая йодурия (медиана йодурии – 33 мкг/л), определяемая у всех беременных, диффузный эндемический зоб, диагностируемый у каждой второй беременной женщины и относительная гестационная гипотироксинемия, отмечающаяся более чем у 40% беременных женщин [24, 39, 64, 72, 94].

Нехватка йода в окружающей среде (в почве, в воде, в растениях, а в последующем и в пищевых продуктах) является основной причиной состояний йоддефицита в эндемичных зонах. Одним из таких состояний является диффузный нетоксический зоб или как иначе называют это

состояние – эндемический зоб. Первые исследования по вопросам эндемического зоба были начаты в СССР в 30-х годах 20 века. Широкий размах распространенности данной патологии – от 5% до 90% объясняется различным содержанием йода в окружающей среде. В мировом масштабе 800 млн. людей подвержены риску заболеть, 190 млн - болеют диффузным нетоксическим зобом. Диффузный нетоксический зоб чаще встречается у молодых людей и в 70% случаев развивается у людей до 30 лет. Кроме того, у женщин эта патология развивается чаще, чем у мужчин [24, 38].

Йоддефицитные состояния оказывают влияние на систему репродукции женщин [11].

Сочетание йоддефицитных состояний с беременностью – это медико-социальная проблема, что связано с увеличением числа беременных с йоддефицитными состояниями в последние годы, увеличенной частотой осложнений беременности при данной патологии, нарушениями условий внутриутробного плода, повышением частоты показателей перинатальной заболеваемости и смертности. Рост заболеваний щитовидной железы в последние годы объясняют экологическое неблагополучие, распространяющиеся нарушения обмена и питания, в том числе во время беременности. В России в 2006 году в национальном докладе « Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России» представлена эпидемиология йоддефицитных состояний среди беременных женщин. Распространенность диффузного нетоксического зоба составила в разных регионах страны от 8,9 до 35,9%. Установлено, что тяжесть йодной недостаточности более выражена в 3-м триместре беременности. В некоторых странах отмечается рост частоты заболеваний щитовидной железы среди беременных женщин. Эпидемиологическими исследованиями на Украине установлено, что частота дисфункции щитовидной железы увеличилась от 0,4 до 3,4% с 2000 до 2010 годы, от 5,4 до 15,4% на 100 беременных с 2010 по 2015 годы [44, 56, 58, 59, 69, 89, 139].

Оценка степени дефицита йода в организме человека лежит в основе классификации йоддефицитных состояний. О недостатке йода целесообразно судить по его количеству в моче, так как йод в основном (90%) выделяется с мочой. При легкой степени йоддефицита с мочой выделяется от 50 до 99 мкг/л, при средней степени – от 20 до 49, при тяжелой степени – менее 20. Дефицит йода компенсаторно приводит к увеличению щитовидной железы. Классификация ВОЗ предусматривает 4 степени увеличения щитовидной железы:

0 степень – щитовидная железа не увеличена и не пальпируется;

1-я степень –увеличена до 2 см; определяется при пальпации;

2-я степень –можно пальпировать отдельно перешеек и дольки и видеть ее если отклонить голову назад.

3-я степень – зоб, который виден в любом положении головы [33, 95, 146].

Клинические проявления йоддефицита зависят от возрастной группы людей. Во внутриутробном периоде йододефицит может приводить к абортam, мертворождениям, врожденным аномалиям, кретинизму, психомоторным нарушениям. В период новорожденности йоддефицитные состояния могут проявляться неонатальным гипотиреозом, в подростковом периоде отсталостью в умственном и физическом развитии, негативным влиянием на интеллектуальные способности ребенка, у взрослых – зобом и его осложнениями [5, 30, 38, 39].

Согласно международной классификации болезней йоддефицитные состояния (E00-E02) включают диффузный, узловой эндемический зоб; субклинический гипотиреоз, различные формы врожденной йодной недостаточности [95].

1.2. Функция щитовидной железы у беременных с йоддефицитными состояниями

Основной причиной диффузного нетоксического зоба является дефицит йода в окружающей среде. Оптимальным потреблением йода считается 120-150 мкг в сутки. Основной функцией йода является синтез гормонов щитовидной железы. Железистая ткань щитовидной железы продуцирует йодированные гормоны – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4). Выработка их стимулируется тиреотропным гормоном. В крови тиреоидные гормоны соединяются с тироксинсвязывающим глобулином и по мере необходимости освобождаются от белка, переходят в активное свободное состояние, именно в этом состоянии обеспечивается биологическая и метаболическая активность гормонов. Через гормоны щитовидной железы йод контролирует состояние энергетического обмена, теплопродукции, дифференцировку и созревание тканей сердечно-сосудистой и нервной систем. Йод нужен для дифференцировки клеток всех тканей организма, для поглощения кислорода, индукции генов, для регуляции транспорта натрия и гормонов через мембраны клеток. При недостаточном потреблении йода для поддержания синтеза гормонов щитовидной железы развиваются приспособительные процессы, так как необходимо поддерживать уровень тиреоидных гормонов. Адаптивные процессы при недостаточном поступлении йода в организм способствуют максимальному и экономному использованию имеющегося йода – эффективный захват йода щитовидной железой из крови, увеличение синтеза и секреции Т3, снижение секреции Т4, что способствует сохранению эутиреоидного состояния. Тиреоидные гормоны играют ключевую роль в развитии и функционировании нервной системы. Т3 является регулятором в последовательности формирования, созревания и функционирования головного мозга. В норме продукция Т4 в первой половине беременности должна увеличиться на 30-50%. Для функционирования нервной системы необходимо достаточное содержание Т4, поэтому даже при эутиреоидном состоянии центральная нервная система

подвержена стрессу. При продолжительном йоддефиците вследствие компенсации поддержания уровня гормонов в крови формируется зоб [36, 38, 88, 95, 127].

Основным источником йода из пищевых продуктов являются морепродукты. Меньше йода содержится в растительных продуктах и его содержание зависит от содержания данного микроэлемента в почве местности. В продуктах животноводства содержание йода зависит также от содержания его в почве, где произрастают корма для крупного и мелкого рогатого скота [36].

Таджикистан относится к зоне с низким содержанием йода в почве, а обеспечить потребление морепродуктов в достаточном количестве на практике не представляется возможным. Поэтому на первый план в нашей стране выходит йодная профилактика. В регионах йоддефицита актуальным профилактическим мероприятием является йодирование соли, что обеспечивает профилактику нехватки йода для всего населения. Особенно важна профилактика йоддефицита в группах повышенного риска развития заболеваний, связанных с дефицитом йода. Беременные женщины отнесены к группам повышенного риска развития заболеваний щитовидной железы, им рекомендовано, кроме потребления в пищу йодированной соли, применять йодсодержащие лекарственные препараты [22, 67, 120, 133, 149, 150].

Во время беременности потребность в йоде возрастает до 200-250 мкг в сутки, что объясняется увеличением потери йода с мочой и переходом материнского йода в организм плода, который использует его для синтеза тиреоидных гормонов, белков, жиров, углеводов и их метаболизма. Гестационный период характеризуется изменениями функционирования щитовидной железы. В каждом триместре имеются специфические факторы, воздействующие на щитовидную железу. На ранних сроках беременности начинает вырабатываться хорионический гонадотропин, по своей структуре сходный с тиреотропным гормоном. В сроки беременности 9-10 недель,

когда уровень ТТГ достигает максимума, повышается уровень свободного тироксина, что вызывает подавление выработки тиреотропного гормона гипофизом. Если беременная женщина не имеет йоддефицита, то высокое содержание ХГ не приводит к клиническим изменениям со стороны щитовидной железы. Постепенное увеличение уровней эстрогенов, увеличивающих тироксинсвязывающий глобулин в свою очередь повышает концентрацию в крови общего тироксина и общего трийодтиронина. Активные фракции тиреоидных гормонов уменьшаются и по механизму обратной связи возрастает синтез и выброс тиреотропного гормона для коррекции уровней свободных гормонов щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы матери не могут в неизменном виде проходить плацентарный барьер, поэтому они прежде видоизменяются, что также является фактором, влияющим на метаболизм тиреоидных гормонов – уровень тироксина в крови беременной женщины снижается. Тактика ведения беременных пациенток с гипотироксинемией без повышения уровней тиреотропного гормона, согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, предусматривает нецелесообразность терапии. В случаях повышенных уровней тиреотропного гормона, но субклиническом гипотиреозе, характеризующимся низкими уровнями гормонов щитовидной железы, согласно Европейской тиреоидной ассоциации, необходимо назначать лекарственные препараты, которые содержат тироксин. При этом режим терапии зависит от степени тяжести заболевания: при средней степени (уровень тиреотропного гормона от 4 до 10 мЕД/л) доза препарата минимальная, при тяжелой степени (уровень тиреотропного гормона превышает 10 мЕД/л) доза препарата увеличивается. В норме значения уровня тиреотропного гормона колеблются от 0,4 до 2,5 мЕд/л. Во время беременности общий Т₃ у беременных составляет 1,7 – 3,0 нмоль/л, Т₃ свободный – 2,2-5,1пмоль/л, Т₄ общий – 75,0-230,0 нмоль/л, Т₄ свободный – 7,6-18,6 нмоль/л [54, 65, 66, 88, 89, 93, 141].

При беременности повышается чувствительность организма женщины к дефициту йода, что приводит к срыву механизмов адаптации и развитию зоба как у матери, так и у плода. Физиологическими факторами во время беременности, способствующими повышению потребности в йоде, являются повышенная потребность в тироксине из-за депонирования его в плаценте для переноса йода от матери к плоду, для поддержания метаболизма матери, повышенной экскрецией йода в моче у беременных женщин. Депо йода гораздо быстрее истощается при длительном йододефиците, развивается гипотироксенемия с последующим гипотиреозом. Компенсаторное увеличение размеров щитовидной железы сопровождается повышением показателя Т3/Т4. Дополнительное использование йода на развитие фето-плацентарного комплекса во время беременности вызывает гиперстимуляцию щитовидной железы. Кроме того, способствующими факторами работы щитовидной железы в усиленном режиме являются плацентарное дейодирование Т4, повышение почечного клиренса йода, продукция хорионического гонадотропина человека, повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина. Выраженная стимуляция щитовидной железы во время беременности приводит к увеличению объема щитовидной железы за счет гиперплазии и гипертрофии щитовидной железы. При увеличении размеров щитовидной железы более, чем на 30%, расценивается как зоб [38, 53, 72, 88].

Наряду с дефицитом йода известны и другие зобогенные факторы, имеющие неспецифическое тиреотропное действие и влияющие на функцию щитовидной железы. Химическими соединениями, поступающими в организм человека из внешней среды, являются железо, цинк, кобальт, селен, никель, марганец. Эти вещества влияют на метаболизм тиреоидных гормонов, воздействие которых может быть связано со снижением процесса активации, с подавлением связывания йодита щитовидной железой, с ингибацией выделения Т3 и Т4, со снижением активности тиреоидной пероксидазы и другими эффектами [128].

1.3. Влияние эутиреоидного диффузного зоба на течение беременности и плод

Эутиреоидный диффузный зоб раньше считали основным показателем йодного дефицита. Снижение поступления в организм беременной женщины йода приводит к стимуляции щитовидной железы у матери и у плода, что в последующем вызывает диффузное увеличение щитовидной железы. Недостаток йода вызывает относительную гипотироксинемия. Нарушается формирование центральной нервной системы плода. У женщин с недостатком йода чаще рождаются дети с аномалиями развития. Одним из воздействий заболеваний щитовидной железы, развившихся в результате йододефицита, на репродуктивное здоровье женщин, является невынашивание беременности и бесплодие. Установлена более высокая частота осложнений беременности, родов и послеродового периода у беременных с йододефицитом. Все вышесказанное определяет обязательность лечения йододефицитных заболеваний во время беременности [10, 13, 31, 40, 41, 42, 85, 96, 119, 134,138].

У беременных с йододефицитными состояниями повышается частота анемии, преэклампсии, плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, а также аномалий родовой деятельности и преждевременных родов. У беременных с заболеваниями щитовидной железы и анемиями преобладает тяжелая и средняя степени тяжести анемия. Особенности течения преэклампсий является преобладание тяжелых форм ее у женщин с йододефицитными заболеваниями. Изучение гормональной функции фето-плацентарного комплекса у беременных с йододефицитом показало, что в первом и третьем триместрах снижаются уровни плацентарного лактогена, прогестерона, кортизола и эстриола. Гормональные изменения подтверждают плацентарную дисфункцию, которая проявляется снижением адаптационных возможностей фето-плацентарного комплекса. Авторами доказана также прямая корреляционная связь гормонов фето-плацентарного комплекса и

гормонов щитовидной железы – формируется система щитовидная железа – плацента, являющиеся взаимозависимыми: от функции щитовидной железы зависит функция плаценты, а от функции фето-плацентарного комплекса зависит функция щитовидной железы. Установлена связь частоты осложнений беременности, таких как преэклампсия, угроза прерывания беременности с частотой плацентарной недостаточности. Ранние и поздние преэклампсии, которые могут осложнять течение беременности у женщин с йоддефицитными состояниями, отличаются по срокам возникновения, степени тяжести, перинатальным и акушерским исходам. Установлено, что ранние преэклампсии связаны с первичной плацентарной недостаточностью и как правило имеют более неблагоприятные акушерские и перинатальные исход. [3, 20, 28, 49, 60, 72, 73, 101, 110, 125].

Прерывание беременности в ранние сроки отметили в анамнезе 45% женщин с патологией щитовидной железы. Преэклампсией осложнилась беременность у 22% женщин. Наиболее высокая частота осложнений беременности установлена при гипотиреозе, когда отмечали повышение частоты угрозы прерывания беременности, ранних токсикозов, преэклампсий, хронической плацентарной недостаточности. В регионах, являющихся зонами йододефицита и у женщин с эутиреоидным зобом, отмечен повышенный риск рождения маловесных детей. Обнаружена связь гипотироксемии матери с СЗРП и гипоксией плода. Гипотироксинемия вызывает повышение как атрибутивного, так и относительного риска развития ранних токсикозов, угрозы прерывания беременности, преэклампсий во время беременности и преждевременных родов, дискоординированной родовой деятельности, оперативного родоразрешения. По данным ряда авторов, наиболее неблагоприятным воздействием гипотироксемии у матерей являются внутриутробная гипоксия плода, СЗРП, отечный синдром, затяжная неонатальная желтуха, патологическая потеря массы, нарушения неонатальной адаптации, физического развития,

перинатальная энцефалопатия, повышение частоты острых респираторных заболеваний, дисбактериоза кишечника, аллергодерматозов, снижения психомоторного развития и когнитивных способностей их детей. Начиная с ранних сроков внутриутробного периода жизни идет закладка основных церебральных функций. В исследованиях показано, что T_3 и T_4 регулируют экспрессию генов, обеспечивающих развитие ЦНС. При дефиците этих гормонов снижается уровень нейротанина и нарушается процесс ремоделирования нейронных синапсов. Последствиями дефицита нейротанина могут быть нарушения интеллектуального и моторного развития. Исследованиями, проведенными в России показано, что в зонах с умеренным йодным дефицитом чаще диагностируются нарушения интеллектуального развития среди школьников, IQ которых снижается на 18%. Плоды матерей с гипотироксинемией во время беременности отстают в физическом развитии – рост и масса тела их имеют показатели ниже должных. Такие дети чаще болеют алиментарнозависимыми болезнями. Установлено, что йоддефицит является лидирующим фактором риска развития перинатальной энцефалопатии. У новорожденных матерей с гипотироксинемией чаще диагностируется неонатальная гипертиреотропинемия и гипотиреоз [41, 42, 49, 55, 79, 83, 85, 102, 110, 145, 150].

У женщины с заболеваниями щитовидной железы отмечено увеличение частоты перинатальной патологии и гибели плодов в различные сроки, что указывает на изменения в плаценте у данного контингента пациенток. Особенности гистологии плацент женщин с йоддефицитными заболеваниями щитовидной железы являются участки склероза, фибриноидного некроза, незрелости ворсин хориона, нарушения кровообращения. Выраженность нарушений созревания плацент, кровообращения и участков некроза зависела от степени тяжести йоддефицитного заболевания – при гипертиреозе более выражены, чем при

эутиреоидных состояниях. У беременных с гипотиреозом установлена повышенная частота развития привычного невынашивания беременности, СЗРП что определяет последствия для ребенка – низкий вес, врожденные психо-неврологические нарушения и риск перинатальной смертности [56, 57, 76, 81, 117, 118].

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы плодов от матерей с патологией щитовидной железы установлено 3-х кратное повышение показателя страдания плода: кардиотокографически выявляются снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы плода [90].

Дефицит микронутриентов, в том числе йода, приводит к экспрессии биохимических механизмов, связанных с эндокринологическим контролем и развитием врожденных заболеваний щитовидной железы, что объясняет высокий уровень кретинизма в регионах йододефицита. Длительный йододефицит у матери формирует несостоятельную щитовидную железу у плода, с последующей нарушенной тиреоидной адаптацией в неонатальном периоде [37, 39, 40, 66, 88].

Особенности течения родов у женщин с йоддефицитными состояниями представлены в немногочисленных исследованиях. Показано увеличение частоты таких осложнений родов, как преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности, дистресс плода, оперативное родоразрешение, преждевременные роды. В послеродовом периоде отмечено повышение частоты гипогалактии. Отмечено повышение частоты анемии в послеродовом периоде у женщин с йоддефицитными состояниями, несмотря на отсутствие различий в частоте послеродовых кровотечений [72, 75, 80, 94].

1.4. Механизм развития плацентарной недостаточности у женщин с гиподефицитными состояниями

Правильно сформированная и функционирующая плацента обеспечивает условия для нормального течения беременности, пренатального роста и развития плода. Плацента выполняет различные функции, одной из которых является функция кровообращения – по двум артериям поступает кровь обогащенная кислородом к развивающемуся плоду, а по вене оттекает кровь с отходами от плода. Кроме кровообращения плацента выполняет защитную функцию, что называется плацентарным барьером и гормональную функцию, обеспечивающую нормальное развитие беременности [2].

Формирование плаценты происходит поэтапно. В ранние сроки (6-8-й день жизни эмбриона), на стадии бластоцисты происходит имплантация бластоцисты в матку. После чего трофобласт дифференцируется с образованием цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Синцитиотрофобласт выполняет функции забора питательных веществ из крови матери для плода и продуцирует ферменты, участвующие в процессе внедрения ворсин хориона в слои матки. Внедрение клеток трофобласта в клетки матки происходит в результате повреждений базальной мембраны, проникновения в строму и разрушения сосудов маточной стенки. До настоящего времени неизвестны причины зависимости выбора места имплантации. Следующим этапом является этап плацентации, который длится с 3-й до 16-й недели беременности и характеризуется образованием сосудистой сети хориона, а плод переходит на плацентарное кровообращение. До 6 месяца беременности после завершения процесса плацентации идет процесс увеличения массы плаценты, с 6-го до 9-го месяца беременности прибавка массы плаценты замедляется и происходит постепенно. Наиболее благоприятным местом плацентации считается дно с переходом на переднюю, заднюю и боковые стенки [1, 9, 26].

Масса и размеры плаценты, их соответствие сроку беременности определяют функциональные способности плаценты. Параметры плаценты, пуповины зависят от особенностей течения беременности. исследованиями показано, что параметры плаценты коррелируют с фетометрическими показателями плодов и антропометрическими показателями новорожденных [51, 52, 131, 145].

Для обеспечения всех вышеописанных процессов – имплантации, инвазии и функционирования плаценты при физиологической беременности развивается дисфункция эндотелия сосудов плаценты, обеспечивающая изменения свертывающей системы крови, иммунологическую толерантность происходящих при беременности изменений. Возрастает продукция эндотелина-1, фактора Виллебранта, фибронектина и других веществ, необходимых для нормального формирования и функционирования плаценты. Повышенная выработка этих веществ не имеет патологического воздействия благодаря защитному механизму от стресса благодаря увеличению синтеза оксида азота. Для достаточного поступления кислорода и глюкозы к плоду необходима низкая резистентность кровотока, что обеспечивает оксид азота. Антиоксидантной защитой также обладает глутатион-зависимые ферменты, которые ограничивают образование тромбосана. Иммунологическими изменениями во время физиологической беременности являются смещение баланса в Th1/Th2 к Th2, уменьшение активности макрофагов и лимфоцитов, а также NK клеток. Эти изменения иммунной системы препятствуют отторжению плаценты. В комплексе все эти изменения обеспечивают адекватный рост плода [32, 58, 61, 78, 104, 116, 143, 150].

Рост плода происходит в течение беременности этапно. Первый этап включает временной промежуток до 16 недель беременности и характеризуется клеточной гиперплазией, второй этап (16-32 недели) рост

осуществляется как за счет гиперплазии, та и за счет гипертрофии, третий этап (32 недели – роды) – за счет гипертрофии [2, 68, 74].

При воздействии патологических факторов в периоды формирования и функционирования плаценты развивается плацентарная недостаточность (ПН), при которой страдают все функции плаценты [19].

Проявлениями плацентарной недостаточности являются изменения функционирования органа, обеспечивающего все вышеописанные в результате воздействия патологических факторов на организм беременной женщины. Морфофункциональные изменения плаценты характеризуются изменениями компенсаторно-приспособительных механизмов, не позволяющих обеспечить физиологический рост и развитие плода. Ключевым моментом в развитие плацентарной недостаточности является дисбаланс между сосудосуживающими веществами, которые синтезируются в необходимых количествах и количеством оксида азота, выработка которого уменьшается клетками эндотелия под воздействием неблагоприятных факторов. В результате этой диспропорции развивается дисфункция эндотелия. Каскадно изменяются процессы экспрессии маркеров апоптоза (FAS-L и SOD) и ангиогенеза, повышаются уровни фактора воспаления, изменяется иммунная адаптация к беременности. Патогистологически наблюдаются облитерация спиральных артерий, что вызывает изменение гемостаза, снижение градиента давления в сосудах плаценты любого уровня и местную гипоксию с изменением обмена в плаценте. На фоне патологической дисфункции эндотелия развивается плацентарная недостаточность, и могут развиваться также и другие осложнения беременности [3, 4, 9, 35, 77, 95, 103, 140].

Существующие классификации плацентарной недостаточности основаны на различных подходах. В зависимости от времени развития плацентарной недостаточности выделяют первичную фетоплацентарную недостаточность и вторичную плацентарную недостаточность. В ранние сроки гестации обмен

веществ между матерью и плодом осуществляют путем простой диффузии. В последующем цитотрофобласт внедряется в спиральные артерии матки и начинается этап ангиогенеза – в первом и втором триместре происходит процесс ветвления сосудов, обеспечивающий количественное увеличение их, в третьем триместре – удлинение сосудов. Первичная недостаточность плаценты формируется на этапе инвазии трофобласта, вторичная плацентарная недостаточность – после 20 недель беременности [1, 4, 62, 132].

Также различают острую и хроническую плацентарную недостаточность. Первая развивается остро чаще при отслойке плаценты. Вторая характеризуется постепенным развитием, протекает длительно и этиология ее связана с инфекцией и воспалением, соматическими сопутствующими заболеваниями, способствующими нарушениям кровообращения, воспалению, изменениям компенсаторно-приспособительных механизмов [1, 2, 94].

Нарушения различных функций плаценты позволяет классифицировать плацентарную недостаточность на уровнях плацентарно- мембранном, клеточно-паренхиматозном, гемодинамическом и смешанном уровнях. При заболеваниях щитовидной железы нарушается дифференцировка ворсинок хориона. Патогенетически и гистологически данные нарушения проявляются малочисленным образованием ворсинок хориона, недостаточной протяженностью синцитио-капиллярных мембран. Обнаруживаются синтициальные узелки с беспорядочным склерозированием тканей. Эти изменения приводят к недостаточной васкуляризации. Исследованиями ранее проведенными в Таджикистане показано, что у беременных женщин из региона с йододефицитом в окружающей среде, даже если они получали массовую профилактику йодированной солью, развивалась плацентарная недостаточность. Гистологическое исследование плацент женщин с йоддефицитом выявило признаки, характерные для компенсированной хронической плацентарной недостаточности. Среди этих

случаев в 50% развивалась острая плацентарная недостаточность. У пациенток с заболеваниями щитовидной железы были диагностированы поражения сосудистого русла с выраженными деструктивными нарушениями и фиброзом, незрелостью ворсин хориона, чаще по диссоциированному типу. Синтициальные узлы были петрифицированы, капилляры гиперплазированы, синцитиокапиллярные мембраны утолщены. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что при заболеваниях щитовидной железы формируется хроническая плацентарная недостаточность по плацентарно-мембранному механизму [2, 34, 47, 95].

По результатам исследований Павловой Т.В. (2012г.), результаты гистологического исследования плацент при патологии щитовидной железы у матери оказались неоднозначными. При эутиреоидных состояниях проявления плацентарной недостаточности носили характер фокального склероза, фибриноидного некроза, незрелости ворсинчатого дерева, нарушений кровообращения. При гипотиреозе в плацентах увеличивалась площадь склероза и некроза при снижении массы плацент. Нарушения кровообращения характеризовались тромбозом. При гипотиреоидных состояниях чаще имели место проявления плацентарной недостаточности в виде ишемии тканей, а процессы склероза и некроза проявлялись в меньшей степени. При диффузном токсическом зобе чаще развивается первичная плацентарная недостаточность [8, 34, 56].

Исследованиями Т.Г. Романенко (2016г) показано, что в плацентах женщин с йоддефицитными заболеваниями, беременность которых наступила после ЭКО, имела место активация компенсаторных реакций – увеличивалось количество синтициальных узелков, увеличивалось количество сосудов терминальных ворсин, увеличивалась активность синцитиотрофобласта. Полученные автором данные свидетельствуют о субклинической форме плацентарной недостаточности [70].

В зависимости от степени нарушений и выраженности признаков плацентарной недостаточности выделяют декомпенсированную, субкомпенсированную и компенсированную формы плацентарной недостаточности [15].

В общей популяции беременных женщин частота плацентарной недостаточности составляет 20-30%. При различных осложнениях беременности и различной соматической патологии частота плацентарной недостаточности возрастает. При преэклампсии и резус конфликтной беременности плацентарная недостаточность развивается у каждой 3-й, при хронической гипертензии – у каждой 2-3-й, при сахарном диабете – у каждой 2-й, при ожирении – у каждой 5-й, при наличие рубца на матке – у каждой 10-й, при угрозе прерывания беременности – в 85% случаев [28, 56, 135].

У беременных с йоддефицитными состояниями нарушения маточно-плацентано-плодового кровотока связаны с наличием экстрагенитального заболевания, на фоне которого развиваются такие осложнения беременности как угроза прерывания беременности, преэклампсии, преждевременная отслойка плаценты. Системная дисфункция эндотелия, связанная с йоддефицитными состояниями и осложнений беременности приводит к развитию вторичной плацентарной недостаточности - происходят структурные и функциональные нарушения плаценты, проявляющиеся изменениями транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты. В результате меняется кровоток в системе «мать-плацента-плод» и меняются условия развития внутриутробного плода [15, 20, 43, 52, 60, 71, 106, 126].

Неблагоприятные условия развития плода способствуют развитию плацентарной недостаточности, которая в свою очередь приводит к развитию СЗРП, когда плод не только не набирает должную массу, но и отстает в развитие органов и систем органов. Снижение массы тела плода < 10 перцентили для соответствующего срока беременности является

диагностическим признаком СЗРП. Частота СЗРП в различных странах разнится и зависит от уровня развития страны. Так в развивающихся странах частота СЗРП среди доношенных новорожденных превышает соответствующий показатель в развитых странах (свыше 20% против 10%). Различают симметричную форму СЗРП, когда происходит одновременно уменьшение всех фетометрических показателей и ассиметричную форму, когда уменьшается размер животика и смешанная форма, когда уменьшаются все размеры, но преимущественно животик. Распределение различных форм следующее: 30%, 80%, 10%. Степень отставания в антропометрических параметрах обосновывает степень тяжести СЗРП во внутриутробный период. При первой степени имеет место отставание на 1-2 недели, при второй степени – на 2-4 недели, при третьей степени – на 4 недели и больше [3, 4, 7, 12, 121, 147, 148].

В структуре причин перинатальной смертности удельный вес плацентарной недостаточности составляет 40%. При этом чем выше степень тяжести СЗРП, тем выше цифры перинатальной смертности. При сравнении с цифрами перинатальной смертности среди новорожденных с нормальной массой тела данный показатель повышается в 30 раз у новорожденных с массой тела от 1,5 до 2,5 кг и в 100 раз у новорожденных с массой тела меньше 1,5 кг. Перинатальную заболеваемость в результате воздействия неблагоприятных пренатальных условий развития плода представляют гипоксически-ишемические поражения ЦНС, регистрирующиеся в 49,9% случаев, дыхательные нарушения и аспирационный синдром - в 11%, необходимость проведения реанимационных мероприятий - в 15,2% случаев. Последствиями перинатальной заболеваемости детей с задержкой физического развития плода могут быть также и нарушения психо-моторного развития детей в будущем. При выраженных нарушениях функций плаценты внутриутробная гибель плодов происходит значительно чаще [4, 7, 31, 48, 60, 108, 111, 122, 136, 137].

1.5. Диагностика, лечение и профилактика плацентарной недостаточности у женщин с йоддефицитными состояниями

В настоящее время наиболее актуальными вопросами являются вопросы ранней диагностики плацентарной недостаточности во время беременности. Своевременное распознавание доклинических нарушений различных функций плаценты позволяет проводить профилактику или терапию плацентарной недостаточности на ранних стадиях, когда применение препаратов может иметь положительный эффект. Изучение вопросов влияния дефицита микронутриентов на развитие соматической патологии, которая способствует формированию плацентарной недостаточности и развитию осложнений беременности, является весьма актуальным направлением в современном акушерстве. Научные исследования в данном направлении весьма актуальны на сегодняшний день. Поиск наиболее приемлемых способов прогнозирования, ранней диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности и научно-практические рекомендации, разработанные на основе данных доказательной медицины будут способствовать улучшению качества помощи матерям и детям и снижать показатели перинатальной заболеваемости и смертности [21, 28, 45, 46, 69, 83, 107, 114].

Доклиническая диагностика нарушений формирования и функционирования плаценты основана на определении состояния эндотелиального здоровья. Маркерами функционального состояния эндотелия являются маркеры апоптоза и ангиогенеза – супероксиддисмутаза, FAS-L, эндотелин-1, Д-димер, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, интерлейкины, натуральные киллерные клетки, тромбоцитарный фактор роста, толл подобные клетки, гомоцистеин. Изменение уровней данных маркеров можно обнаружить еще до появления клинических признаков плацентарной недостаточности [82, 86, 87, 98, 142].

Оценка состояния функций плаценты, таких как гормональная и гемодинамическая позволяет диагностировать сформировавшуюся плацентарную недостаточность. Гормональную функцию фето-плацентарного комплекса характеризуют уровни плацентарных и плодовых гормонов и белков, определение которых позволяет оценить функциональное состояние плаценты и развитие плода. При проведении терапии плацентарной недостаточности динамическое определение маркеров, гормонов, плодовых и плацентарных белков может быть полезно для определения эффективности лечения. Плацентарный лактогенный гормон, прогестерон, эстрадиол трофобластический β -гликопротеин, хорионический гонадотропин являются гормонами и белками, характеризующими функцию плаценты. Гормоном, определяющим состояние плода, является эстриол. Одним из белков, характеризующим зрелость органов и систем органов плода, является альфа- фетопротеин. Трофобластический β 1-гликопротеин обеспечивает регуляцию факторов иммунологической толерантности при формировании плаценты. Отдельные периоды нормального гестационного процесса характеризуются определенным уровнем плацентарных гормонов и строгим их соотношением в различных биологических жидкостях организма. Так, пик ХГЧ отмечается на 8-10 неделях беременности. При нормально протекающей беременности уровни плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола постепенно повышаются и выработка их зависит и тесно связана друг с другом [16, 17, 18, 27, 29].

В диагностике хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с ЙДЗ ведущее значение отводится ультразвуковой диагностике. В основе доплерометрической оценки лежит зависимость уровня плодовых ресурсов от уголнезависимых параметров кровотока в системе « мать-плацента плод», определяющих скорость тока крови. В свою очередь последнее зависит от ОЦК, кровяного давления, функции эндотелия сосудов.

Внедрение трофобласта сопровождается замещением мышечной и эластической оболочек фибриноидом, что в последующем способствует расширению просвета спиральных артерий и носит название «фибриноидный некроз стенки», являющийся неотъемлемой частью физиологической беременности. При некачественной инвазии трофобласта в спиральных артериях повышается сопротивляемость. Маточные артерии во втором и третьем триместрах беременности имеют высокий диастолический компонент, что характерно для сосудов с низким сопротивлением. Это обеспечивает низкорезистентный кровоток в маточных артериях, обеспечивающий физиологическое течение беременности. Такие же изменения характерны для артерии пуповины. Поэтому предложенная А.Н. Стрижаковым и соавт. классификация основана на взаимосвязи степени тяжести нарушений кровотока и степени тяжести недостаточности плаценты. Три степени нарушений маточно-плацентарно плодового кровотока соответствуют степеням тяжести плацентарной недостаточности – компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [2, 7, 14, 56, 60, 63, 82, 84, 123].

Наблюдение за пренатальным ростом и развитием плода осуществляется на уровне центров репродуктивного здоровья (ЦРЗ) при динамическом наблюдении с использованием гравидограммы. При выявлении отставания в росте плода показано ультразвуковое исследование в некоторых случаях динамическое для наблюдения за увеличением антропометрических параметров плода. Состояние внутриутробного плода характеризуют мониторинг сердцебиения плода аускультативно, динамическое ультразвуковое исследование с использованием доплерометрии. Количество околоплодных вод является показателем жизнедеятельности плода – при сочетании нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» с маловодием и СЗРП показано родоразрешение, так как сочетание этих

показателей свидетельствует о длительном и глубоком нарушении жизнедеятельности плода [2, 12, 113, 130].

Одним из диагностических методов, характеризующих пренатальное развитие плода является кардиотокография, показывающая адаптативные возможности сердечно-сосудистой системы плода [60,76].

Наиболее показательными в диагностике плацентарной недостаточности являются гистологические признаки изменения плаценты. Гистологическое исследование плацент при физиологическом течении беременности показало, что строение ворсинчатого дерева соответствует сроку беременности либо имеет варианты относительной незрелости, характеризующиеся преобладанием промежуточных дифференцированных ворсин, широким просветом пупочных артерий и еще более широким просветом вен. Слои мышечной оболочки сосудов четко разделены. В терминальных ворсинах капиллярное русло представлено синусоидами, часть стенок которых включена в синцитио-капиллярные мембраны [1, 2, 51, 52, 60].

Терапия плацентарной недостаточности является предметом многих исследований и отношение к возможностям терапии данного осложнения беременности отличается противоречивостью. По мнению некоторых авторов, принципом терапии плацентарной недостаточности является применение препаратов, которые замедляет дальнейшее усугубление осложнения. В патогенезе развития многих осложнений беременности, в том числе и плацентарной недостаточности большинство исследователей отводят механизму правильной регуляции тонуса сосудов. Данный механизм правильно работает при эффективной работе эндотелия сосудов, который определяет правильное соотношение между свертывающей и антисвертывающей системами. При дисфункции эндотелия снижается содержание в организме оксида азота и L-аргинина, который оказывает антитромботический, антипротективный, антипролиферативный и антиатеросклеротический эффекты. При дефиците оксида азота снижаются

антиагрегантные, антиадгезивные свойства его, что приводит к плацентарной недостаточности. L-аргинин, являющийся донатором оксида азота восполняют этот недостаток [9, 62, 68, 82, 92, 100, 124].

Профилактика плацентарной недостаточности у женщин с экстрагенитальной патологией предусматривает, прежде всего, своевременную диагностику, лечение и профилактику основного заболевания. Диагностика йододефицита (определение уровня йодурии), состояния щитовидной железы (пальпаторное исследование, ультразвуковое исследование, определение тиреотропного и тиреоидных гормонов) в ранние сроки беременности, более целесообразно в период прегравидарной подготовки, что способствует правильному планированию и ведению беременности у женщин с йоддефицитом и заболеваниями щитовидной железы. Во всех странах, относящихся к эндемической зоне по дефициту йода, эксперты ВОЗ рекомендуют проводить профилактику заболеваний щитовидной железы путем йодирования соли. Показана эффективность применения этой интервенции многочисленными исследованиями. Однако до настоящего времени во многих странах, относящихся к зонам йоддефицита, меры профилактики йоддефицитных заболеваний не носят систематический характер и не соответствуют международным стандартам, часто по причине отсутствия законодательства, не охватывают все слои населения. Кроме массовой профилактики существует индивидуальная или групповая профилактика, ориентированная на определенные группы людей, являющихся группами риска по развитию йоддефицитных заболеваний. Одной из таких групп являются беременные женщины, профилактика у которых должна включать лекарственные препараты йода. Немаловажную роль играет информированность населения о влиянии дефицита йода на здоровье человека, в том числе на репродуктивное здоровье женщин и здоровья их детей. Исследованиями, проведенными в России, показано, что частота встречаемости диффузного эутиреоидного зоба среди беременных

достигает 36%, что является показателем недостаточного потребления йода женщинами во время беременности. Частота йоддефицитных заболеваний и степень тяжести йодной недостаточности возрастала в третьем триместре беременности. В Таджикистане подобные исследования также показали достаточно высокую распространенность среди беременных диффузного эутиреоидного зоба и низкую медиану йодурии [23, 25, 36, 37, 50, 70, 91, 97, 99, 105, 112, 115, 117, 129, 144].

Исследований, посвященных профилактике плацентарной недостаточности с использованием донаторов оксида азота, в изученной литературе последних лет практически не найдено. Встречаются единичные исследования, посвященные профилактическому направлению коррекции плацентарной недостаточности. Недостаточно изучены факторы риска развития данного осложнения беременности. В связи с этим актуально продолжить исследования по возможностям своевременной профилактики нарушений плацентарного кровотока и развития тяжелых форм плацентарной недостаточности у женщин с йоддефицитными состояниями, что является очень актуальным в стране, так как будет улучшать течение беременности, родов, акушерские и перинатальные исходы в Таджикистане, являющейся зоной йододефицита [66, 74, 80, 84, 109].

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и объем исследования

Материалом исследования явились 110 беременных женщин со сроком от 13 недель беременности и до срока срочных родов. Среди обследованных женщин сформированы три группы. Первая группа (контрольная) включала беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов (30 человек). 2-я группа (сравнения), включающая 60 беременных с йоддефицитом и диффузным эутиреоидным зобом, 3-я группа (основная), включающая 20 женщин с йоддефицитом, диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией.

Таблица 2.1. - Материал исследования (n= 110)

Группы исследования	Дизайн исследования	N
Здоровые беременные женщины (1-я группа, контрольная)	проспективное	30
Беременные женщины с диффузным эутиреоидным зобом (2-я группа)	проспективное	60
Беременные женщины с диффузным увеличением щитовидной железы и гипотироксинемией (3-я группа)	проспективное	20
Всего		110

Критериями включения во все группы обследованных женщин явились беременность, второй и третий триместры беременности. Критериями включения в контрольную группу явились физиологическое течение беременности и физиологические роды. Критериями включения во 2-ю

группу явились йоддефицитное состояние, диффузное увеличение щитовидной железы на 30%, отсутствие нарушений функций щитовидной железы.

Таблица 2.2. - Критерии включения и исключения в группы обследованных женщин

Группы Критерии	Контрольная – 1-я группа (здоровые беременные) (n =30)	2-я группа -беременные с эутиреоидным диффузным зобом (n =60)	3-я группа - беременные с диффузным увеличением щитовидной железы и гипотироксинемией (n =20)
Включения	-репродуктивный возраст, -второй и третий триместры беременности, -физиологически протекающая беременность.	- репродуктивный возраст - второй и третий триместры беременности - дефицит йода -диффузное увеличение щитовидной железы - уровень гормонов ТТГ, Т3, Т4 в сыворотке крови в пределах нормы	- репродуктивный возраст - второй и третий триместр беременности - дефицит йода -диффузное увеличение щитовидной железы - сниженный уровень Т4 в сыворотке крови - повышение соотношения Т3/Т4
Исключения	- бесплодие и привычное невынашивание в анамнезе -беременность после ВРТ - экстрагенитальная патология	- бесплодие и привычное невынашивание в анамнезе -беременность после ВРТ - изменения уровней гормонов (ТТГ, Т3, Т4)	- бесплодие и привычное невынашивание в анамнезе - беременность после ВРТ - изменение уровней ТТГ и Т3

Критериями включения в 3-ю группу явились йоддефицитное состояние, диффузное увеличение щитовидной железы, снижение содержания Т3 в сыворотке крови (гипотироксинемия).

Критерии исключения из всех групп женщин приведены в таблице и представлены такими состояниями, которые могут влиять на рост и развитие плаценты. Кроме того, в контрольную группу не включали женщин с какой-либо соматической патологией, в группу сравнения – с нарушениями функции щитовидной железы, в основную группу – эутиреоидное состояние щитовидной железы.

При проведении исследования по результатам профилактики плацентарной недостаточности проводили сравнение двух подгрупп пациенток 2-й и 3-й групп - женщин, которые с момента установления факта беременности принимали йодсодержащие препараты (35 человек) в течение всей беременности и женщин, которые дополнительно во втором триместре беременности принимали донатор оксида азота питьевую форму и антиоксидант токоферрол (10 человек).

Препараты, использованные в исследовании:

1. Калия йодит (Йодбаланс) – по 250 мкг в сутки.
2. Донатор оксида азота– питьевая форма тивортин 4.2% по схеме (трехразовый прием 30,0 мл)
3. Антиоксидант – токоферрол по 400 МЕ однократно в день.

2.2. Методы исследования

В настоящем исследовании использовали карту обследования женщин, в которую заносили данные полученные при сборе анамнеза, общеклиническом, инструментальном и лабораторном исследовании.

Вычисление индекса массы тела проводили согласно рекомендациям ВОЗ (Стандарты)

$\text{ИМТ} = \text{Масса тела в кг} / \text{рост в м}^2$

при ИМТ меньше 18,5 – устанавливали диагноз «дефицит массы тела»,

при ИМТ 18,5-24,9 – нормальная масса тела,

при ИМТ 25,0- 29,9 – избыточная масса тела,

при ИМТ больше 30– ожирение.

Для диагностики функционального состояния щитовидной железы осуществляли осмотр, пальпацию, ультразвуковое измерение размеров щитовидной железы, определяли содержание гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона гипофиза.

Согласно анализу жалоб, визуальной и пальпаторной оценке щитовидной железы диагностировали проявления йоддефицитных состояний. При йоддефицитных состояниях часто происходит увеличение щитовидной железы. Дефицит йода компенсаторно приводит к увеличению щитовидной железы. Нами использована классификация ВОЗ, что предусматривает 4 степени увеличения щитовидной железы:

0 степень – щитовидная железа не увеличена и не пальпируется;

1-я степень –увеличена до 2 см; определяется при пальпации;

2-я степень –можно пальпировать отдельно перешеек и дольки и видеть ее если отклонить голову назад.

3-я степень – зоб, который виден в любом положении головы [2, 30].

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили с целью выявления анатомических характеристик: размера, плотности, состояния фолликулов и наличия узлов. Обследуемых женщин укладывали на спину, под голову ставится валик таким образом, чтобы голова была запрокинутой назад, наносили гель на шею и датчиком проводили в области расположения щитовидной железы для оценки анатомических параметров ее.

В норме форма щитовидной железы с четко выделенными долями и перешейком. Размеры долей от 2,5 до 4 см в длину, от 1,5 до 2 см в ширину,

толщина от 1 до 1,5 см. Ультразвуковое исследование щитовидной железы позволяло подтверждать диагноз увеличения щитовидной железы. При увеличении размеров щитовидной железы на 30% устанавливали диагноз «зоб». В норме контуры щитовидной железы должны быть четкими и ровными, структура тканей однородная. Объем щитовидной железы высчитывали по формуле: длина x ширину x толщину. В норме объем щитовидной железы у беременных женщин составляет 15-18 см³

Акушерское исследование проведено согласно национальным стандартам по антенатальному наблюдению, используемым в республике Таджикистан. При акушерском исследовании проводили измерение высоты дна матки (ВДМ), приемы Леопольда для выяснения положения плода, предлежащей части. Для оценки сердцебиения плода производили аускультацию с помощью стетоскопа.

Из общеклинических лабораторных анализов определяли общий анализ крови, общий анализ мочи, параметры, характеризующие функцию почек, печени и свертывающей системы крови, сахар крови. Для определения функции щитовидной железы определяли тиреотропный гормон, трийодтиронин и тироксин, для оценки гормональной функции плаценты – уровни эстрадиола, прогестерона, плацентарного лактогена.

Вышеперечисленные гормоны определяли в сыворотке крови, которую готовили методом центрифугирования крови в количестве 5,0 мл, полученной из вены при заборе утром на голодный желудок. После центрифугирования крови, отделившуюся плазму замораживали и хранили в морозильной камере при температуре -20⁰. В последующем при накоплении достаточного количества образцов уровни гормонов определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «ХЕМА-МЕДИКС». Данный метод определения уровня гормонов основан на оценке цветовой реакции, которая зависит (обратно пропорционально) от количества антигена, связанного с антителами.

Лабораторные нормы гормонов для женской популяции Таджикистана представлены в таблицах 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3 - Лабораторные нормы ТТГ, Т₃, Т₄ у беременных женщин

ТТГ (мЕд/л)	Т₃общий (нмоль/л)	Т₃ (пмоль/л)	Т₄общий (нмоль/л)	Т₄ (нмоль/л)
0,4 – 2,5	1,7 – 3,0	2,2-5,1	75,0-230,0	7,6-18,6

Таблица 2.4. –Лабораторные нормы гормонов фето-плацентарного комплекса

нормы срок	ПЛГ (мг/л)	Р (нг/мл)	Э₂ (пг/мл)	Э₃ (нмоль/л)
30-32	3,2 – 9,5	101,5-126,6	7101- 14907	844,25+234,50
32-34	3,7 – 10,1	105,7-119,9	7901- 19301	930,31+124,40
34-36	4,0 – 10,7	101,2-136,3	9401-22601	912,96+332,60
36-38	4,3 – 11,2	112-147,2	12301-23701	1106,93+108,54
38-40	4,4 – 11,7	132,6-172	8301-26601	1044,47+312,72

Нормы гормонов фето-плацентарного комплекса (плацентарного лактогена, прогестерона, эстрадиола и эстриола), гормонов гипофиза (ТТГ) и щитовидной железы (Т₃ и Т₄) определены для популяции нашего региона и изучены в научной биохимической лаборатории ГУ ««Научно-

исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ.

Для проведения ультразвукового исследования использовали аппарат АЛОКА-620. Проводили диагностику синдрома задержки развития плода, определяли количество околоплодных вод, определяли состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока. Фетометрия плода включала измерение бипариетального, лобно-затылочного размеров, диаметров груди, живота, длины бедренной кости, окружности живота. По измеренным параметрам вычисляли прогнозируемую массу плода.

С целью определения многоводия измеряли боковые и передне-задние карманы, размеры которых позволяют подсчитать индекс околоплодных вод и оценивать степень многоводия. Диагноз «маловодие» устанавливали при индексе вод < 5 сантиметров, «многоводие» - при индексе > 20 сантиметров. При индексе вод от 20 до 5 сантиметров объем считали в норме. Если максимальная глубина вертикального кармана амниотической полости составляла 2-8 см, то количество амниотической жидкости считали нормальным, 1-2 см - пограничным, менее 1 см расценивали как признак маловодия, более 8 см – как признак многоводия.

Состояние маточно-плодово- плацентарного кровотока оценивали, проводя доплерометрию. Эффект Доплера основан на учете разницы скоростей тока крови. При этом измеряют систолическую скорость кровотока, которая характеризует сократительную функцию миокарда и диастолическую скорость кровотока, которая отражает состояние периферических сосудов. Артериальное давление, эластичность сосудов и состояние свертывающей системы крови также влияют на систолическую скорость кровотока. Замеры проводили в маточных артериях, в артерии пуповины и аорте плода. В каждом из этих сосудов определяли систоло-диастолическое отношение (отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической скорости), пульсационный индекс

(отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока), индекс резистентности (отражение разницы между систолическим и диастолическим кровотоком к систолическому кровотоку).

Для более точного измерения уголнезависимых параметров необходимыми условиями были следующие: двигательный покой и апноэ плода, замеры в области прямых сосудистых участках. Измерение скоростей кровотока в маточных артериях проводили на уровне нижних латеральных отделов матки, в артерии пуповины – в нижней ее трети, в аорте плода – между дифрагмой и исходящей частью аорты.

Для определения тяжести плацентарной недостаточности применяли классификацию степеней тяжести нарушений кровотока. Выделяли три степени тяжести нарушений кровообращения: первая степень, когда были диагностированы изменения маточно-плацентарного кровотока + нормальный плодово-плацентарном кровотока (А) и измененный плодово-плацентарный кровотока + нормальный маточно-плацентарный кровотока. Вторую степень тяжести диагностировали в случаях нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. Третья степень характеризовалась критическими параметрами плацентарно-плодового кровотока.

Патоморфологическое исследование последов включало осмотр и измерение частей последа. Взвешивание плаценты осуществляли на электронных весах. Площадь плаценты вычисляли путем умножения двух измеренных размеров поверхности ее после отсечения оболочек и пуповины. Плодово- плацентарный индекс вычисляли путем деления массы плода на массу плаценты. В норме данный показатель колеблется от 0,11 до 0.14 [1].

Для гистологического исследования последа куски плаценты сначала фиксировали в формалине 10%, а затем помещали в парафин. После заготовки срезов стекла окрашивали гематоксилин - эозином. Микроскопическое исследование проводили под микроскопом «Leica» (

позволяет обеспечить увеличение в 400 раз). При гистологическом исследовании плаценты описывали степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций:

компенсированные – «+»,
субкомпенсированные – «++»,
декомпенсированные – «+++»).

Также оценивали степень тяжести циркуляторных нарушений и соответствие сроку гестации.

Лабораторные исследования проводились в клинической и биохимической лабораториях, ультразвуковое исследование - в отделении функциональной диагностики ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (заведующая лабораторией – Аджилова Т., заведующая отделением функциональной диагностики – к.м.н., доцент Нарзуллаева З.Р.). Гистологическое исследование плацент проводили на кафедре гистологии Таджикского медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы статистического анализа Microsoft Excel. Определяли среднеарифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, для малых и неоднородных групп – по U-критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Корреляционную связь считали достоверной при коэффициенте корреляции от 0,5 до 1. Прямая корреляционная зависимость имела место при « + » значении коэффициента корреляции, обратная корреляционная зависимость при « - » значении коэффициента корреляции.

Таблица 2.5. – Количество проведенных инструментальных и лабораторных исследований

Исследование	Количество проведенных исследований
Осмотр и пальпация щитовидной железы	110
УЗИ щитовидной железы (размеры – длина, ширина, толщина, объем)	110
Допплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока	110
Определение уровня ПЛГ в сыворотке крови	54
Определение уровня прогестерона в сыворотке крови	54
Определение уровня эстриола в сыворотке крови	54
Определение уровня эстрадиола в сыворотке крови	54
Гистологическое исследование плацент	12

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-социальная характеристика обследованных женщин

В группы обследованных женщин включены пациентки в возрасте от 19 лет до 38 лет. Средний возраст женщин контрольной группы составил $27,7 \pm 0,8$ лет, во второй группе – $30,4 \pm 0,9$ лет, в третьей группе – $29,2 \pm 1,2$ года.

Среди беременных с гестационной гипотироксинемией женщин в возрасте 19 лет было в 2 и 3 раза меньше, чем в группах с диффузным эутиреоидным зобом и контрольной группе. В остальных возрастных подгруппах распределение женщин было примерно одинаковым.

По возрасту обследованные женщины распределены следующим образом - таблица 3.1.1.

Таблица 3. 1.1.- Распределение обследованных женщин по возрасту

	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=60)		3-я группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
19 лет	5	17	7	12	1	5
20-24 лет	10	34	18	30	8	40
25-29 лет	13	45	20	33	6	30
30-34 лет	1	2	14	23,5	5	25
35-38 лет	1	2	1	1,5	0	0

Показатели индекса массы тела у женщин, включенных в обследование по группам представлены в таблице 3.2.1.

Отличий статистически значимых не установлено при сравнении средних показателей ИМТ по распределенным группам.

Таблица 3.1.2. - Средние показатели индекса массы тела в группах обследованных женщин

Группы	Средний ИМТ	P
1-я группа (n=30)	24,8±0,8 кг/м ²	>0,05
2-я группа(n=60)	23,7±0,7 кг/м ²	>0,05
3-я группа(n=20)	25,3±0,6 кг/м ²	>0,05

Примечание: статистическая значимость различий по Манн-Уитни

Женщины, включенные в исследование, распределились по месту жительства с учетом проживания в городе или в селе (рисунок 3.1.1.)

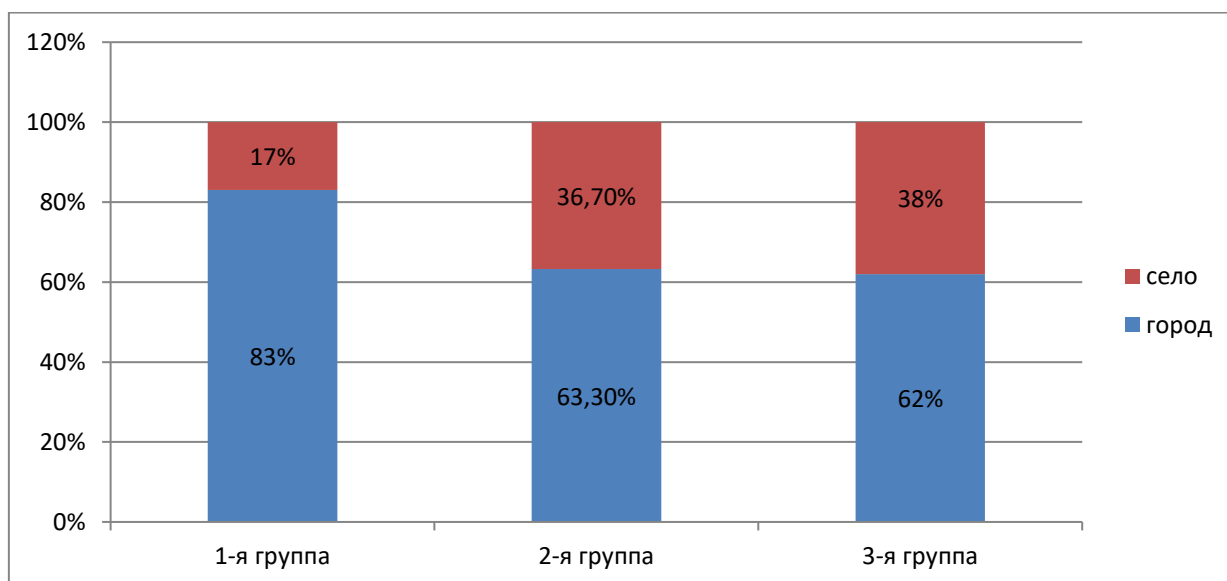


Рисунок 3.1.1. – Распределение обследованных женщин по месту жительства

Преобладали жительницы города при сравнении с жительницами села во всех группах.

По уровню образования женщины разделены на 3 группы: имевшие высшее образование, имевшие среднее образование и имевшие средне-специальное образование (рисунок 3.1.2.).

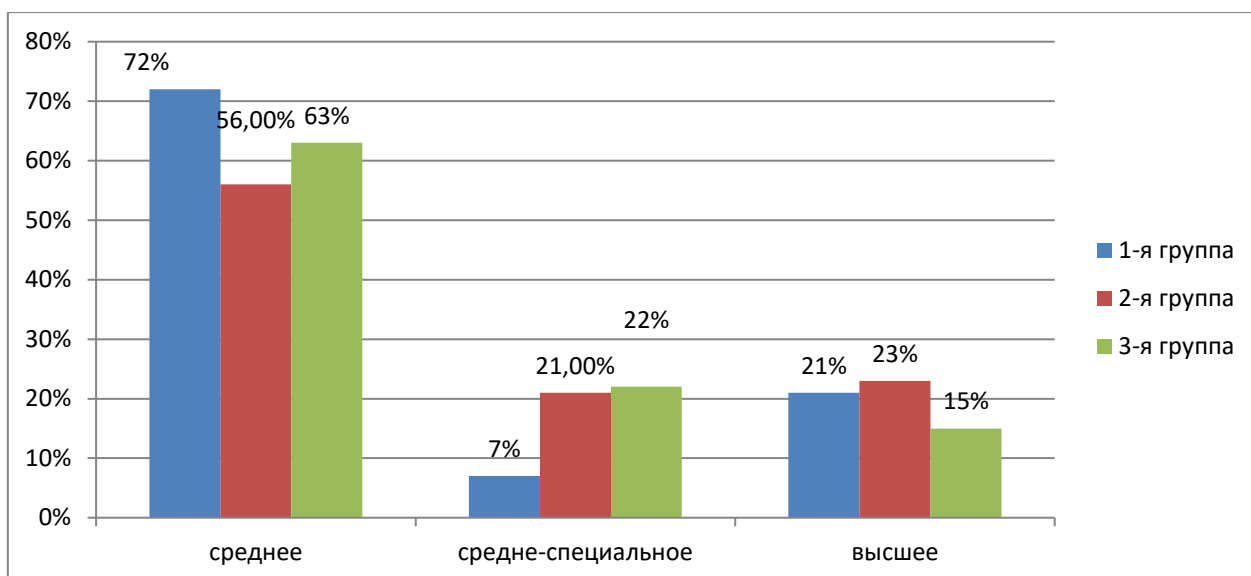


Рисунок 3.1.2. – Распределение обследованных женщин по уровню образования

Социальное положение женщин, распределенных в группы данного исследования, представлено в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3. - Распределение женщин обследованных групп по социальному положению

	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Служащая	13	43	23	38,3	8	26,7
Домохозяйка	17	57	37	61,7	12	73,3
Всего	30	100	60	100	20	100

Большая часть женщин во всех группах были домохозяйками. Остальные женщины отнесены к служащим. Колхозниц и рабочих среди обследованных женщин не было.

Анализ частоты сопутствующей патологии показал примерно одинаковую частоту встречаемости нозологий в обеих группах обследованных женщин (таблица 3.1.4.).

Таблица 3.1.4. - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин

	2-я группа (n=60)		3-я группа (n=20)		значи мость	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Заболевания почек	13	23	4	20	0,025	p>0,05
Анемия	27	45	7	35	0,273	p>0,05
Ожирение	3	6	3	15	0,961	p>0,05
Варикозная болезнь	5	9	1	5	0,000	p>0,05
Дефицит массы тела	10	17	5	25	0,620	p>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса

Наиболее часто во всех группах встречались женщины с анемией. Анемия и заболевания почек в Таджикистане признаны краевой патологией, что объясняет высокую частоту встречаемости этих заболеваний.

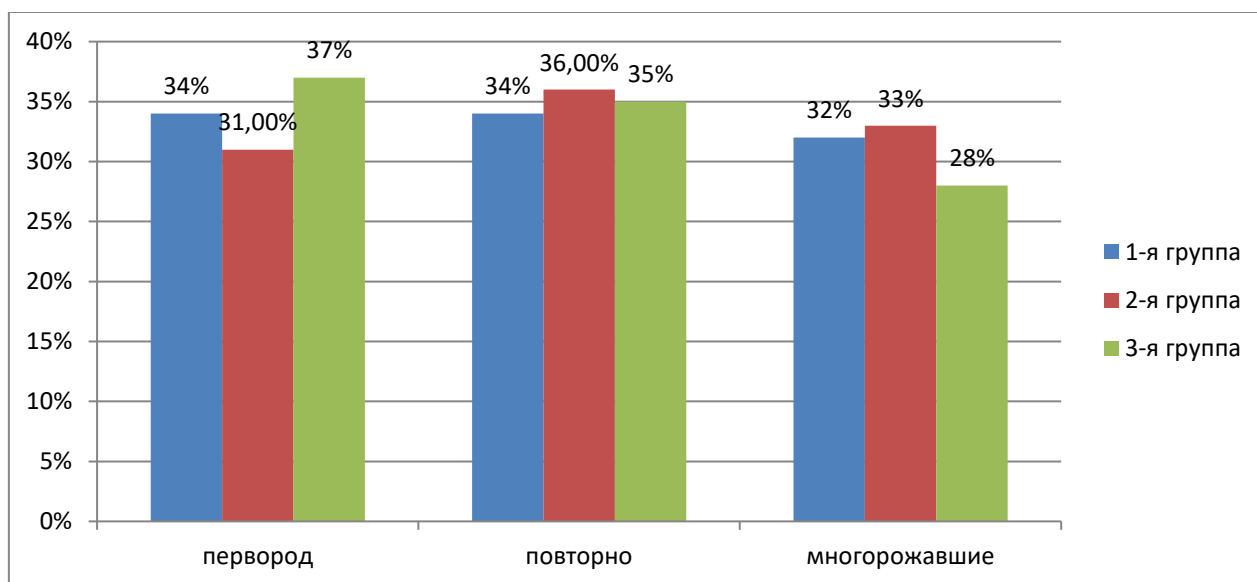


Рисунок 3. 1.5. - Распределение обследованных беременных по паритету

Распределение по паритету показало примерно одинаковую частоту первородящих, повторнородящих и многорожавших женщин во всех группах.

Пальпаторное обследование размеров щитовидной железы позволило распределить женщин следующим образом: у всех женщин контрольной группы щитовидная железа не пальпировалась, у женщин диффузным эутиреоидным зобом 1-я степень увеличения щитовидной железы определена в 32% (19 человек), 2-й степени - в 31% (18 человек), 3-й степени – в 37% (23 человека) случаях. У женщин с диффузным зобом и гипотироксинемией пальпаторно 1-я степень увеличения щитовидной железы установлена у 5 (25%), 2-я степень – у 4 (20%), 3-я степень – у 11 (55%) пациенток (рисунок 3.1.6.).

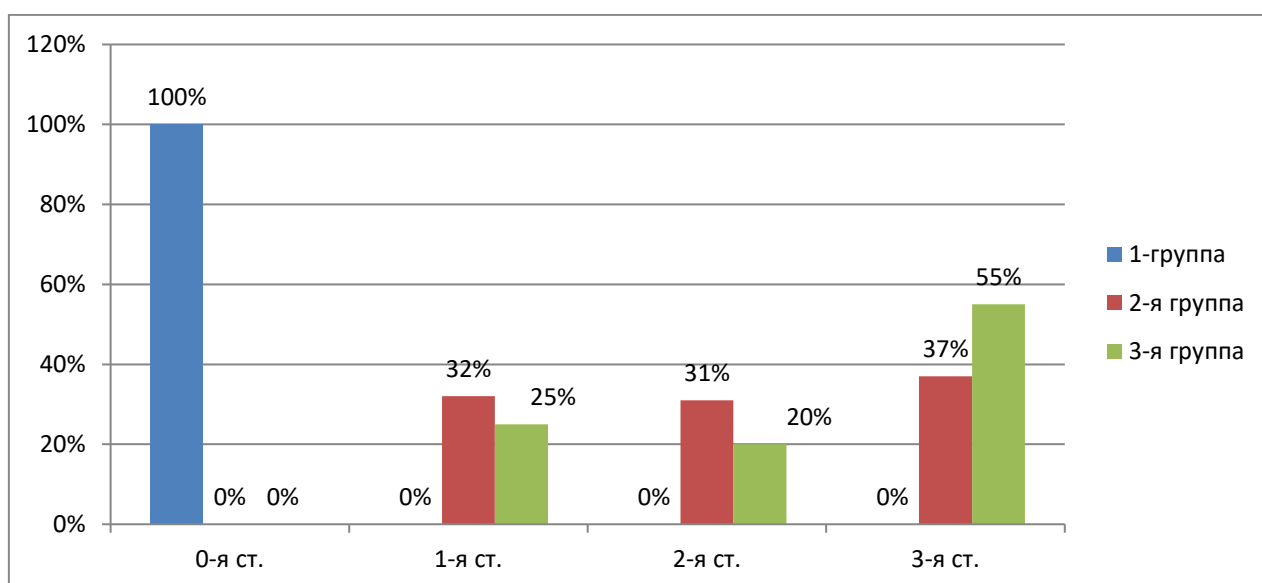


Рисунок 3.1.6. – Распределение женщин обследованных групп по степени увеличения щитовидной железы

Ультразвуковое исследование щитовидной железы у всех обследованных женщин подтвердило результаты пальпаторного исследования щитовидной железы.

Средние уровни ТТГ, Т3, Т4 у обследованных групп женщин представлены в таблице 3.1.5.

Снижение уровня тироксина диагностировано у 20 женщин, что и явилось критерием включения этих пациенток в 3-ю группу. Таким образом, при недостаточном потреблении йода и диффузном увеличении щитовидной железы у каждой 2-й – 3-й беременной женщины развивается гипотироксинемия.

Таблица 3.1.5. - Средние уровни ТТГ, Т3, Т4 у обследованных групп женщин

гормон группа	ТТГ (мЕд/л)	Т3своб. (пмоль/л)	Т4 своб. (нмоль/л)
1-я группа	1,8±0,09	4,9±0,1	12,5±0,9
2-я группа	2,1±0,3	3,7±0,3*	9,3±1,2*
3-я группа	2,4±0,2**	3,1±0,2**	6,1±1,3**

Примечание: -* $p < 0,05$ статистически значимые различия показателей в 1-й и 2-й группах; ** - статистически значимые различия показателей в 1-й и 3-й группах

Частота осложнений беременности среди женщин с диффузным увеличением щитовидной железы и с гипотироксинемией указывает на неблагоприятное течение беременности у данного контингента женщин, особенно при выявленной гипотироксинемии (таблица 3.1.6.).

Таблица 3.1.6. - Частота осложнений беременности у обследованных женщин

Группа осложнение	3-я группа	2-я (n=60)	Хи- квадрат	Р
Ранний токсикоз	14(72%)	32(54%)	1,705	>0,05
Угроза прерывания беременности	12(61%)	23(39%)	2,861	>0,05
Многоводие	5(24%)	19(31%)	0,317	>0,05
Преэклампсия	9(45%)	10(16,7%)	6,649	<0,05
Нарушения кровотока	13(65%)	22(36,7%)	4,893	<0,05
СЗРП	7(35%)	6(10%)	6,889	<0,05

Примечание: статистическая значимость различий по критерию хи-квадрат

Наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были рвота беременных (72% и 54%), на втором месте угроза прерывания беременности (61% и 39%). Преэклампсия диагностирована у 45% женщин с

диффузным зобом и гипотироксинемией и 16,7% у женщин с ДЭЗ, нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод» у 65% и у 36,7% женщин. Необходимо отметить, что СЗРП развивался у плодов женщин с гипотироксинемией в 3,5 раза чаще (35%), чем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом (10%).

Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение частоты преэклампсии, нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод», СЗРП у женщин с гипотироксинемией по сравнению с соответствующими показателями у женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

Таблица 3.1.7. - Частота осложнений родов у обследованных женщин

№	Осложнения родов	3-я группа (n=20)	2-я группа (n=60)	Критерий Фишера	P
1.	Преждевременные роды	3 (15%)	7(12%)	0,555	>0,05
2.	Несвоевременное излитие околоплодных вод	5(25%)	7(12%)	2,092	>0,05
3.	Аномалии родовой деятельности	6(30%)	6(10%)	4,706	>0,05
4.	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1(5%)	2(3,3%)	0,115	>0,05
5.	Кровотечения в послеродовом периоде	1(5%)	3(4,9%)	0,000	>0,05
6.	Кесарево сечение	2(10%)	5(8%)	0,052	>0,05
7.	Травматизм в родах	3(15%)	11(18%)	0,115	>0,05
8.	Дистресс плода	1(5%)	2(3,3%)	0,115	>0,05
10.	Вакуум-экстракция	1(5%)	1(1,7%)	0,684	>0,05

	плода				
--	-------	--	--	--	--

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Фишера

Роды в срок зарегистрированы у 70 (90%) женщин всех обследованных женщин 2-й и 3-й групп, преждевременные роды – у 10 (8,8±1,5%) - таблица 3.1.7.

Несвоевременное излитие околоплодных вод у женщин 3-й группы отмечено в 2 раза чаще, аномалии родовой деятельности в 3 раза чаще, чем в группе женщин 2-й группы. Кесарево сечение отмечено примерно с одинаковой частотой в обеих группах (10% и 8%).

Частота послеродовых осложнений представлена в таблице 3.1.8. Отмечена относительно высокая частота послеродовых осложнений как у женщин 2-й, так и у женщин 3-й групп. Частота послеродовых кровотечений как у женщин 2-й группы, так и у женщин 3-й группы составила 5%. Септические послеродовые осложнения (эндометрит) диагностирован у женщин 2-й группы в 10%, что было почти в 2 раза чаще, чем у женщин 3-й группы – в 6,7% случаев.

Таблица 3.1.8. – Осложнения послеродового периода у обследованных женщин

№	Осложнения послеродового периода	3-я группа (n=20)		2-я группа (n=60)		t	p
		1	5%	3	5%		
1.	Кровотечения	1	5%	3	5%	0,351	>0,05
2.	Послеродовой эндометрит	2	10%	4	6,7 %	0,000	>0,05

Примечание: статистическая значимость различий по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса

На рисунке 3.1.7. показано распределение новорожденных обследованных групп женщин по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Оценка новорожденных по шкале Апгар женщин 2-й и 3-й групп на 1-й минуте после

рождения составила 8 баллов у 12, 7 баллов – у 42, 6 баллов у 19, 5 баллов у 5, 4 балла у 2, что в процентах составило 15%, 52%, 23,2%, 6,3%, 2,5% соответственно – рисунок 3.1.7.

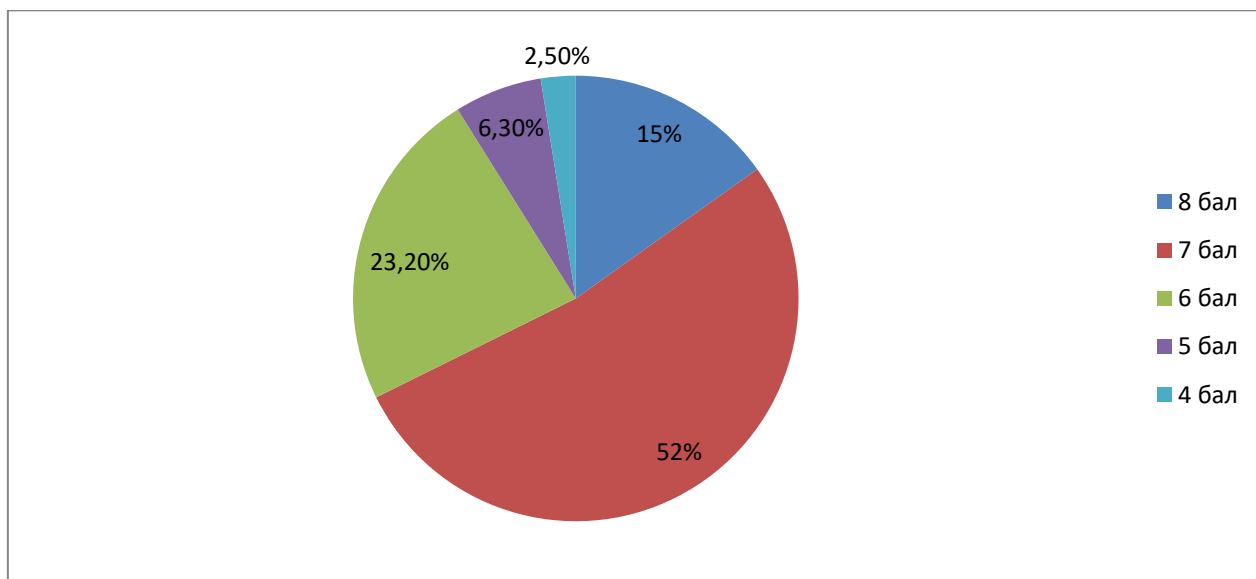


Рисунок 3.1.7 - Частота новорожденных 2-й и 3-й групп с различной оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения

Средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар у матерей контрольной группы как на первой минуте ($7,7 \pm 0,1$), так и на пятой минуте ($8,1 \pm 0,2$ баллов) имели достоверные отличия ($p < 0,001$) от соответствующих показателей у матерей с гипотироксинемией (средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте рождения составила $6,5 \pm 0,1$ баллов, на пятой минуте $7,3 \pm 0,2$ баллов). Статистически значимо ($p < 0,001$) отличались также средние показатели по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения при сравнении между контрольной группой ($7,7 \pm 0,1$ и $8,1 \pm 0,2$) и группой женщин с ДЭЗ ($7,1 \pm 0,1$ и $7,7 \pm 0,1$ баллов). Выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение средних значений оценки новорожденных по шкале Апгар матерей с гипотироксинемией на первой минуте ($6,5 \pm 0,1$ баллов), на пятой минуте ($7,3 \pm 0,2$ баллов) при сравнении с соответствующими показателями пациенток с эутиреоидным диффузным зобом ($7,1 \pm 0,1$ и $7,7 \pm 0,1$ баллов) соответственно.

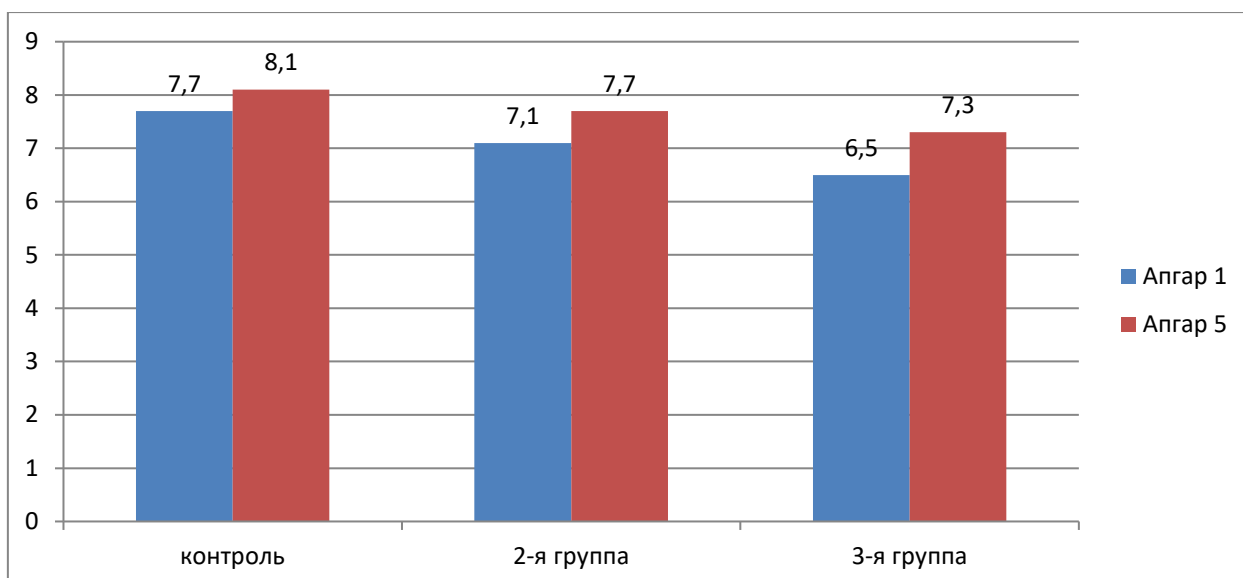


Рисунок 3.1.8. – Средние оценочные баллы по шкале Апгар новорожденных обследованных групп женщин

В контрольной группе женщин средний вес их новорожденных составил $3186,3 \pm 60,2$ грамм, 2-й группы – $3058,7 \pm 124,6$ грамма, 3-й группы – $2910,5 \pm 85,2$ грамма.

Распределение новорожденных основной группы и группы сравнения по массе тела показано в таблице 3.1.9.

Таблица 3.1.9. Распределение новорожденных обследованных групп женщин по массе тела

Группы	3-я группа (n=20)	2-я группа (n=60)	Хи-критерий с поправкой Йейтса	P
Масса новорожденных				
Меньше 1000 г	0	0		
1000-1499г	0	0		
1500-1999г	0	1(1,6%)	0,338	>0,05
2000-2499г	4(20%)	2(3,4%)	6,006	<0,05
2500-2999г	9(45%)	35(58%)	0,423	>0,05
3000-3499г	7(35%)	22(37%)	0,018	>0,05

Примечание: статистическая значимость различий по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса

Как видно из представленных в таблице данных, у женщин с гипотироксинемией статистически значимо увеличивалась частота рождения детей в весовой категории 2000-2499 грамм (4-20%) по сравнению с соответствующим показателем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом (2-3,4%). Распределение новорожденных по остальным весовым категориям в обеих обследованных группах было примерно одинаковым.

В контрольной группе перинатальных потерь не было.

У женщин с йоддефицитом неблагоприятные условия пренатального развития плодов, осложненное течение беременности и родов оказывали негативное влияние на развитие плодов, а также адаптацию в период родов и после родов. Гипотироксинемия способствовала ранней неонатальной смертности: из 20 новорожденных матерей с гипотироксинемией и из 60 матерей с диффузным эутиреоидным зобом отмечено по 1 случаю ранней неонатальной смертности. Статистически значимого различия между количеством перинатальной смертности в группах женщин с диффузным эутиреоидным зобом и группой с гипотироксинемией не выявлено (значение критерия Хи-квадрат 0,684; уровень значимости -0,409).

Резюме:

- Представлено примерно одинаковое распределение женщин по возрасту, месту проживания, социальному уровню, уровню образования, паритету, индексу массы тела в группах обследованных женщин их при сравнительном анализе, что позволяет проводить дальнейший сравнительный анализ.

- Наиболее частой сопутствующей экстрагенитальной патологией у обследованных женщин является анемия, которая диагностирована у каждой 2-3 женщины с диффузным эутиреоидным зобом.

- У женщин с гипотироксинемией чаще, чем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом беременность осложнялась преэклампсией, нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод», СЗРП.

- У женщин с гипотироксинемией в 2 раза чаще роды осложнялись аномалией родовой деятельности, в 3 раза чаще дородовым разрывом плодных оболочек.

- Средние оценочные баллы по шкале Апгар новорожденных женщин с гипотироксинемией как на 1-й так и на 5-й минутах были статистически значимо ниже, чем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у женщин контрольной группы.

- у женщин с гипотироксинемией по сравнению с женщинами с диффузным эутиреоидным зобом статистически значимо увеличивалась частота рождения детей в весовой категории 2000-2499 грамм.

3.2.Гормональная функция плаценты у беременных с эутиреоидным зобом

Одним из показателей функционального состояния плаценты является гормональная функция ее, о которой можно судить по уровню гормонов фето-плацентарного комплекса. Гормональная функция плаценты влияет на рост и развитие плода. Гормоны, синтезируемые плацентой, обеспечивают регуляцию метаболических процессов как в организме матери, так и плода. Нами изучены уровни эстрадиола, эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных с эутиреоидным диффузным зобом в третьем триместре беременности в зависимости от наличия и отсутствия гипотироксинемии.

Установлено, что основной функцией прогестерона является подавление сократительной функции миометрия, что способствует сохранению беременности.

Среднее содержание прогестерона в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в 3-м триместре беременности представлено в таблице. Выявлено достоверно

значимое ($p < 0,05$) снижение среднего уровня прогестерона в сыворотке крови беременных 2-й группы по сравнению с показателем женщин контрольной группы.

Таблица 3.2.1. - Среднее содержание прогестерона в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в 3-м триместре беременности

показатель группа	Прогестерон (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	154,5±5,7		
Сравнения (n=34)	120,5±5,0	1,999	0.001765

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента = 2.011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

На гормональную функцию плаценты оказывают влияние не только функциональные особенности самой плаценты, но и состояние плода. Эстрогены являются продуктом как плаценты, так и плода.

Таблица 3.2.2. - Среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в 3-м триместре беременности

показатель группа	Эстрадиол (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	860,4±17,3		
Сравнения (n=34)	756,7±22,3	5,57	0.000001

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента = 1.999, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Биологически более активным гормоном является эстрадиол, который в большем количестве переходит через плаценту из крови плода в кровоток мамы.

Среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови беременных с диффузным эутиреоидным зобом статистически значимо снижалось по сравнению с соответствующим показателем у здоровых беременных.

Таблица 3.2.3 - Средние уровни эстриола в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в третьем триместре беременности

показатель группа	Эстриол (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	3,2±0,1		
Сравнения (n=34)	2,3±0,1	NaN	NaN

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента =1.999, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Статистически значимого различия между показателями средних уровней эстриола в сыворотке крови беременных с диффузным эутиреоидным зобом и женщин с физиологическим течением беременности не установлено ($p>0,05$) – таблица 3.2.3.

Плацентарный лактоген – это гормон плаценты, наиболее четко характеризующий нарушения гормональной функции плаценты. Уровень плацентарного лактогена имел тенденцию к снижению в группах женщин с диффузным эутиреоидным зобом и по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, однако статистически значимого различия не выявлено (таблица 3.2.4.).

Таблица 3.2.4. - Средние уровни плацентарного лактогена в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в третьем триместре беременности

показатель / группа	ПЛГ (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	5,37±0,22		
Сравнения (n=34)	5,03±0,43	0,35	0.724893

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента = 2.011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Среднее содержание прогестерона в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с гипотироксинемией в 3-м триместре беременности представлено с таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5. - Среднее содержание прогестерона в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с гипотироксинемией в 3-м триместре беременности

показатель / группа	Прогестерон (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	154,5±5,7		
основная (n=20)	102,3±2,9	8,16	0.000000

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента = 2.011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Выявлено достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение среднего уровня прогестерона в сыворотке крови беременных с гипотироксинемией по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

Таблица 3.2.6. - Среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с гипотироксинемией в 3-м триместре беременности

показатель группа	Эстрадиол (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	860,4±17,3		
основная (n=20)	689,3±25,5	5,57	0.000001

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента =2,011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Значимые отличия установлены при сравнении средних значений эстрадиола женщин контрольной и основной групп (таблица 3.2.6.)

Таблица 3.2.7. – Средние уровни эстриола в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с гипотироксинемией в третьем триместре беременности

показатель группа	Эстриол (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	3,2±0,1		
Основная (n=20)	2,2±0,7	NaN	NaN

Примечание: Критическое значение t-критерия Стьюдента =2,011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$

Статистически значимых различий не установлено при сравнении среднего уровня эстриола в контрольной и основной группах (таблица 3.2.7.).

Таблица 3.2.8. - Средние уровни плацентарного лактогена в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в третьем триместре беременности

показатель группа	ПЛГ (нг/мл)	t-критерий	P
Контрольная (n=30)	5,38±0,22		
основная(n=20)	4,91±0,24	1,47	0.147572

***Примечание:** Критическое значение t-критерия Стьюдента =2.011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$*

При сравнении средних значений ПЛГ в сыворотке крови здоровых беременных и беременных с гипотироксинемией статистически значимого отличия не установлено, хотя прослеживается тенденция к снижению данного гормона в основной группе женщин, более выраженная, чем у женщин группы сравнения (таблица 3.2.8.).

При сравнении изученных гормонов фето-плацентарного комплекса в группах женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией выявлено статистически значимое отличие среднего содержания прогестерона в сыворотке крови в третьем триместре беременности (таблица 3.2.9.). Нами установлено снижение уровней всех изученных гормонов у женщин 2-й и 3-й групп. Одинаковая направленность выявленных изменений гормональной функции плаценты с одной стороны и более выраженные изменения у женщин с гипотироксинемией с другой стороны позволяют считать, что такие йоддефицитные состояния, как диффузный эутиреоидный зоб – в меньшей степени, гипотироксинемия – в большей степени влияют на гормональную функцию плаценты.

Таблица 3.2.9. – Средние уровни прогестерона, эстриола, эстрадиола и плацентарного лактогена в сыворотке крови женщин основной группы и группы сравнения в третьем триместре беременности

	основная	сравнения
Прогестерон	102,3±2,9*	120,5 ±5,0
t-критерий	2,81	
p	0,007072	
Эстрадиол	689,3±25,4	756,8±22,3
t-критерий	2,0	
p	0,051171	
эстриол	2,21±0,7	2,31±0,09
t-критерий	0,14	
p	0,887882	
ПЛГ	4,91±0,24	5,03±0,18
t-критерий	0,40	
p	0,690827	

***Примечание:** * - статистически значимое различие показателей в основной группе и группе сравнения*

Соответственно установлено, что частота нарушений кровотока с системе мать-плацента-плод у беременных с гипотироксинемией выше, и степень выраженности плацентарной недостаточности у них больше, чем у женщин с диффузным нетоксическим зобом.

Согласно полученным нами данным, более выраженная тенденция снижения среднего уровня ПЛГ у беременных основной группы дает возможность предполагать о неблагоприятном влиянии гипотироксинемии на функциональное состояние плаценты по сравнению с йоддефицитными состояниями без дефицита тиреоидных гормонов.

Эстрогены – гормоны, уровень которых зависит не только от состояния плаценты, но и от состояния плода. У женщин с гипотироксинемией чаще развивался синдром задержки развития плода, что и объясняет статистически значимые различия уровней эстрадиола у женщин с гипотироксинемией.

Изучение частоты беременных со сниженными уровнями гормонов фето-плацентарного комплекса показало, что содержание прогестерона в сыворотке крови женщин с диффузным эутиреоидным зобом диагностировано в пределах нормы у 14 (41,2%) женщин, сниженные уровни диагностированы у 20(58,8%) пациенток с ДЭЗ. В группе пациенток с гипотироксинемией сниженный уровень прогестерона имели 15(75%), нормальный уровень - 5(25%) женщин. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества женщин со сниженным уровнем прогестерона у женщин с гипотироксинемией по сравнению с соответствующим показателем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом - критерий Хи-квадрат – 5,794, уровень значимости – 0,017) – рисунок 3.2.1

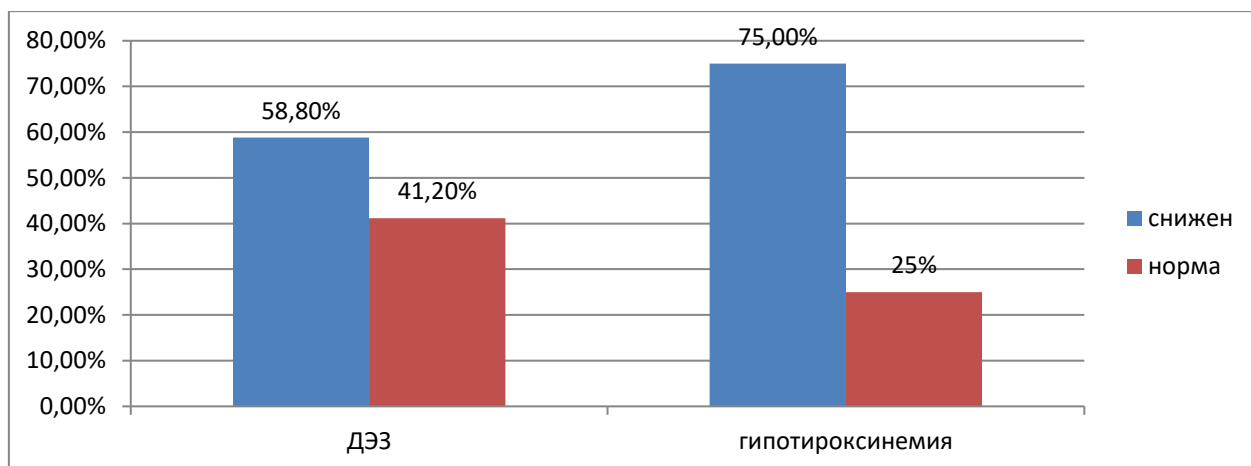


Рисунок 3.2.1. – Частота женщин со сниженным уровнем прогестерона среди женщин основной группы и группы сравнения

Уровень плацентарного лактогена был снижен у 16 (27%) женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у 11 (55%) женщин с гипотироксинемией. Статистически значимого снижения количества женщин со сниженным

уровнем плацентарного лактогена у женщин с гипотироксинемией по сравнению с соответствующим показателем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом не установлено - критерий Хи-квадрат – 0,318, уровень значимости – 0,547) – рисунок 3.2.2.

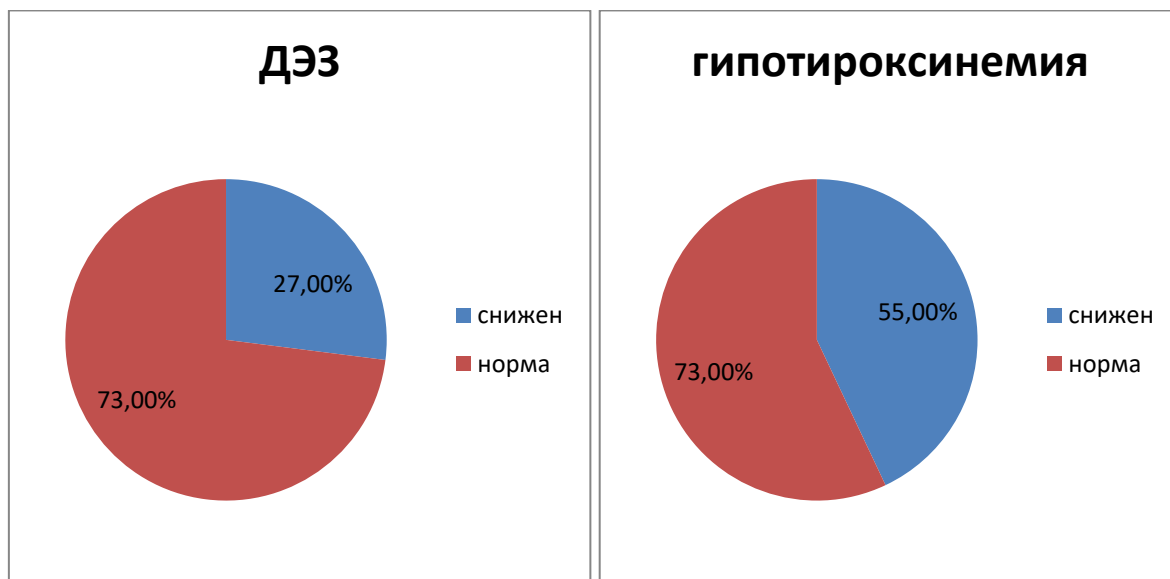


Рисунок 3.2.2. – Частота женщин со сниженным уровнем плацентарного лактогена среди женщин основной группы и группы сравнения

Сниженный уровень эстрадиола диагностирован у 7(20,6,6%) и у 9(45%) женщин 2-й и 3-й группы соответственно.

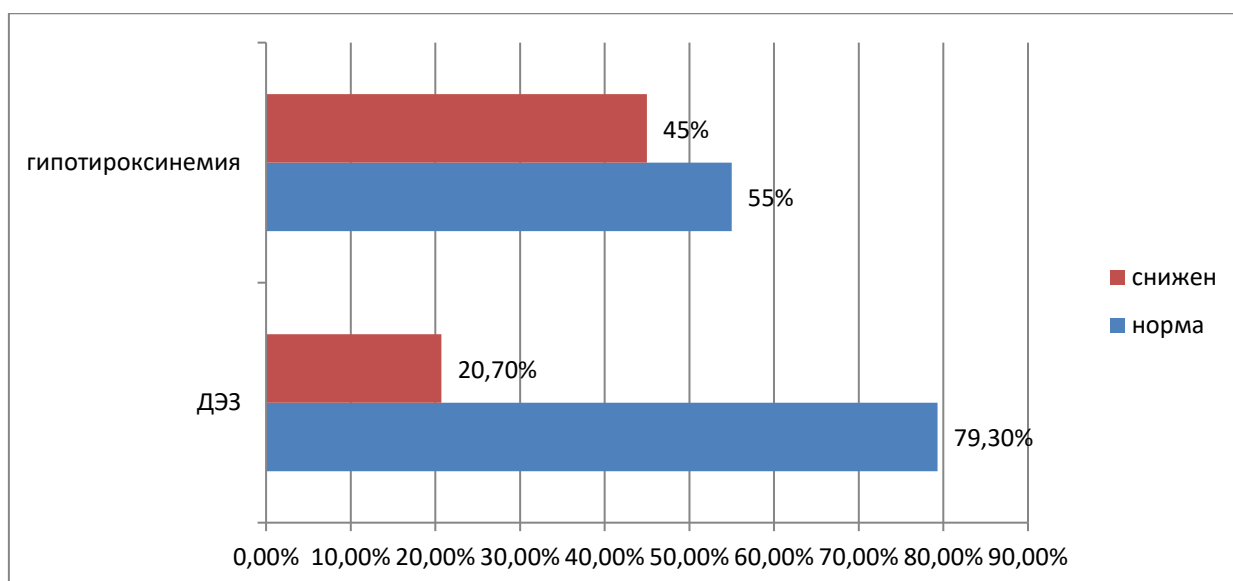


Рисунок 3.2.3. – Частота женщин со сниженным уровнем эстрадиола среди женщин основной группы и группы сравнения

Статистически значимого различия между этими показателями не выявлено (критерий Хи-квадрат – 5,599, уровень значимости – 0,058).- рисунок 3.2.3.

Сниженные уровни эстриола имели место у 8 (23,5%) женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у 7(35%) женщин с гипотироксинемией. Статистически значимого снижения количества женщин со сниженным уровнем прогестерона у женщин с гипотироксинемией по сравнению с соответствующим показателем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом не выявлено- критерий Хи-квадрат – 0,826, уровень значимости – 0,364).- рисунок 3.2.4.

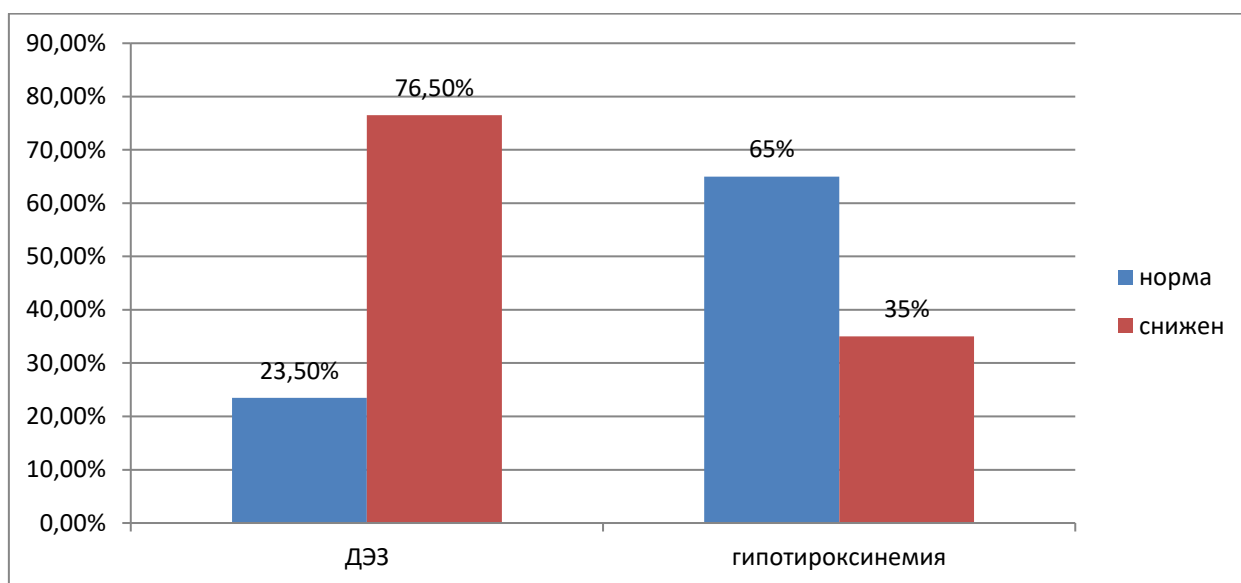


Рисунок 3.2.4. – Частота женщин со сниженными уровнями эстриола в группах женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией

Как видно из рисунка, частота беременных со сниженными уровнями гормонов фето-плацентарного комплекса в группе с гипотироксинемией была статистически значимо выше, чем в группе женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

При снижении уровня прогестерона беременность осложнялась угрозой преждевременных родов, при снижении плацентарного лактогена –

нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод» в 85% случаев, при снижении уровня эстрадиола и эстриола – СЗРП в 100% случаев.

Резюме:

- Средние уровни эстрадиола и прогестерона у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у женщин с гипотиреозом статистически значимо снижались по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин .

- Частота женщин с низкими уровнями прогестерона среди женщин с гипотиреозом была выше, чем среди женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

- Снижение уровней гормонов фето-плацентарного комплекса связано с частотой осложнений беременности: при снижении уровня прогестерона беременность осложнялась угрозой прерывания беременности в 100% случаев.

3.3. Гемодинамическая функция плаценты у беременных с эутиреоидным зобом

Состояние гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном звеньях системы «мать-плацента-плод» определяет адекватность кровоснабжения пренатально развивающегося плода. Нами изучено состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и с гестационной гипотироксинемией. В результате доплерометрического исследования обследованных женщин выявлены нарушения во всех звеньях плодово-маточно-плацентарного кровотока, а также их сочетания. В группе женщин с диффузным эутиреоидным зобом частота нарушений кровотока диагностирована у 34 (56%) женщин, что статистически значимо ($p < 0,01$) отличалось у женщин с гипотироксинемией (18- 80%).

На рисунке 3.3.1. представлен удельный вес нарушений кровотока в звеньях системы кровообращения «мать-плацента-плод» у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и с гипотироксинемией.

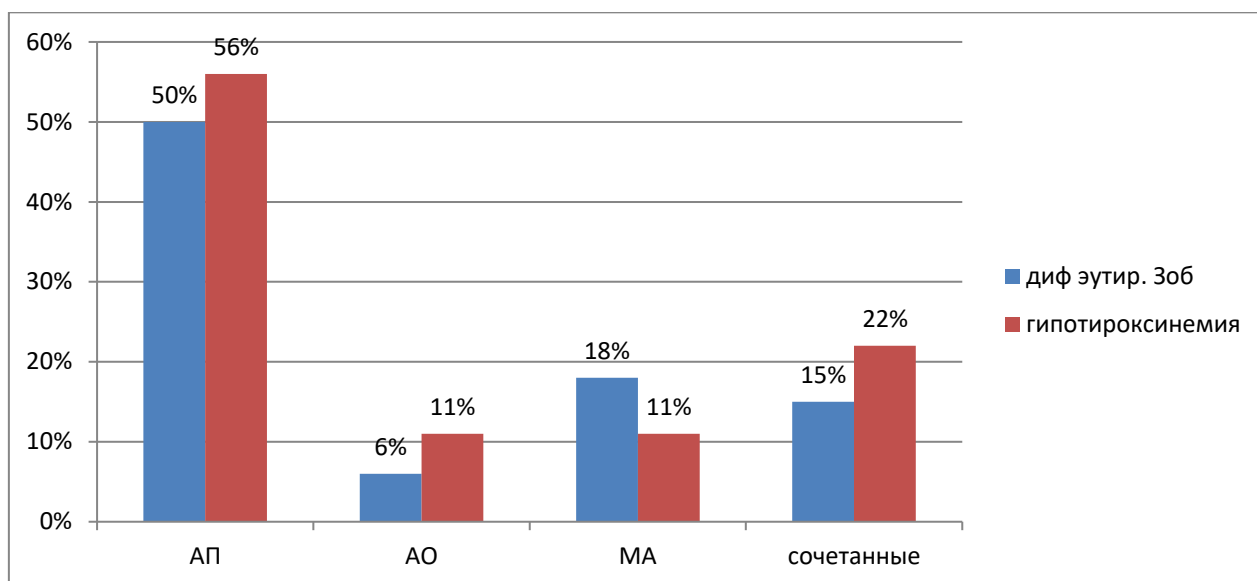


Рисунок 3.3.1 - Частота нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и с гипотироксинемией

Как видно из представленных на рисунке данных, у беременных с гипотироксинемией превалирует частота сочетанных нарушений кровотока, а также изолированных – в артерии пуповины и аорте плода. При этом у пациенток с диффузным эутиреоидным зобом в 50% случаев диагностированы изменения плацентарного кровотока, у женщин с гипотироксинемией в 56%. Нарушения маточного кровотока имели место 18% случаев у женщин с ДЭЗ и в 11% случаев у женщин с гипотироксинемией. В 6% случаев диагностированы нарушения плодового кровотока у женщин с ДЭЗ и в 11% случаев – у женщин с гипотироксинемией.

Средние показатели СДО, ПИ, ИР маточных артерий, артерии пуповины и аорты плода у женщин обследованных групп показаны в таблице 3.3.1 .

Таблица 3.3.1 – Средние показатели уголнезависимых параметров в маточных артериях, артерии пуповины у беременных контрольной группы и беременных с диффузным эутиреоидным зобом в 3-м триместре беременности

	2-я группа			Контрольная группа		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Правая маточ. артерия	2,21±0,26**	0,71±0,09	0,523±0,04	1,88±0,03	0,62±0,01	0,48±0,01
Левая маточн. артерия	2,19±0,15	0,71±0,01 *	0,52±0,03	1,89±0,02	0,63±0,03	0,47±0,01
Артерия пупов.	3,54±0,67*	1,39±0,05	0,80±0,02	2,89±0,25	1,38±0,06	0,77±0,03

*Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отличие относительно значений в контрольной группе*

Из приведенных данных видно, что средние параметры доплерометрии (СДО и ПИ) в артерии пуповины и маточных артериях у женщин 2-й группы были достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. Достоверно более высокий средний показатель СДО в артерии пуповины женщин 2-й группы по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе свидетельствует о значимости йоддефицитных состояний в развитие плацентарной недостаточности и СЗРП.

Допплерометрические параметры маточных артерий, артерии пуповины и аорты плода женщин 1-й и 3-й групп приведены в таблице 3.3.2.

Все уголнезависимые показатели во всех исследованных сосудах у женщин с гипотироксинемией статистически значимо повышались по сравнению с соответствующими показателями у здоровых беременных.

Таблица 3.3.2. - Средние показатели углозависимых параметров в маточных артериях, артерии пуповины у беременных контрольной группы и беременных с гипотироксинемией в 3-м триместре беременности

	3-я группа			Контрольная группа		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	2,78±0,07* *	0,91±0,05 *	0,62±0,03 *	1,88±0,03	0,62±0,01	0,48±0,01
Левая маточная артерия	3,52±0,06* *	1,53±0,03 *	0,80±0,01 **	1,89±0,02	0,63±0,03	0,47±0,01
Артерия пуповины	3,78±0,10* *	0,98±0,06 **	0,67±0,03 **	4,89±0,25	1,38±0,06	0,77±0,03

***Примечание:** * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ достоверное отличие среднего показателя маточно-плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии в группе женщин с ДЭЗ и гипотироксинемией по сравнению с контрольной группы*

Данные доплерометрии у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и беременных с гипотироксинемией представлены в таблице 3,3.3. Сравнительный анализ показателей доплерометрии у женщин с диффузным эутиреоидным зобом с соответствующими показателями у беременных с гипотироксинемией выявил статистически значимые различия практически всех показателей и в маточных артериях и артерии пуповины.

Наиболее значимые изменения установлены в показателе индекса резистентности левой маточной артерии у женщин с гипотироксинемией по сравнению с соответствующим показателем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

Таблица 3.3.3. - Средние показатели уголнезависимых параметров в маточных артериях, артерии пуповины и аорте плода у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и беременных с гипотироксинемией.

	3-я группа (n=20)			2-я группа(n=60)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	2,78±0,07*	0,91±0,05 *	0,62±0,03*	2,21±0,26	0,71±0,09	0,52±0,04
Левая маточная артерия	3,52±0,06*	1,53±0,03 **	0,80±0,01*	2,19±0,15	0,71±0,01	0,52±0,03
Артерия пуповины	3,78±0,10	0,98±0,06 *	0,67±0,03*	3,54±0,67	1,09±0,05	0,80±0,02

*Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ достоверное отличие среднего показателя маточно-плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии в группе женщин с гипотироксинемией по сравнению с группой сравнения.*

Резюме

В настоящей части исследования показано, что средние значения уголнезависимых параметров как у женщин с диффузным нетоксическим зобом, так и у женщин с гипотироксинемией статистически значимо менялись по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях кровотока во всех звеньях системы «мать-плацента-плод» при йоддефицитных состояниях, проявляющихся как диффузным увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции, так и гестационной гипотироксинемией. Необходимо отметить, что наиболее значимые отличия имели место у женщин с гипотироксинемией. Представленные данные демонстрируют, что сопутствующая гестационная гипотироксинемия усугубляет влияние

йододефицита на формирование и функционирование плаценты, что проявляется нарушениями гемодинамической функции ее.

3.4. Гистологическая картина плацент у женщин с эутиреоидным зобом

Нами изучены 12 плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом (5 плацент) и диффузным эутиреоидным зобом и гестационной гипотироксинемией (7 плацент), родивших детей с СЗРП. Средняя масса плацент у женщин с диффузным эутиреоидным зобом составила $435,1 \pm 28,3$ грамм, средняя масса плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гестационной гипотироксинемией – $407,7 \pm 36,9$ грамм. Статистически значимого различия между средней массой плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом и женщин с гипотироксинемией не выявлено (значение t-критерия Стьюдента $-0,59$; $p = 0.570139$).

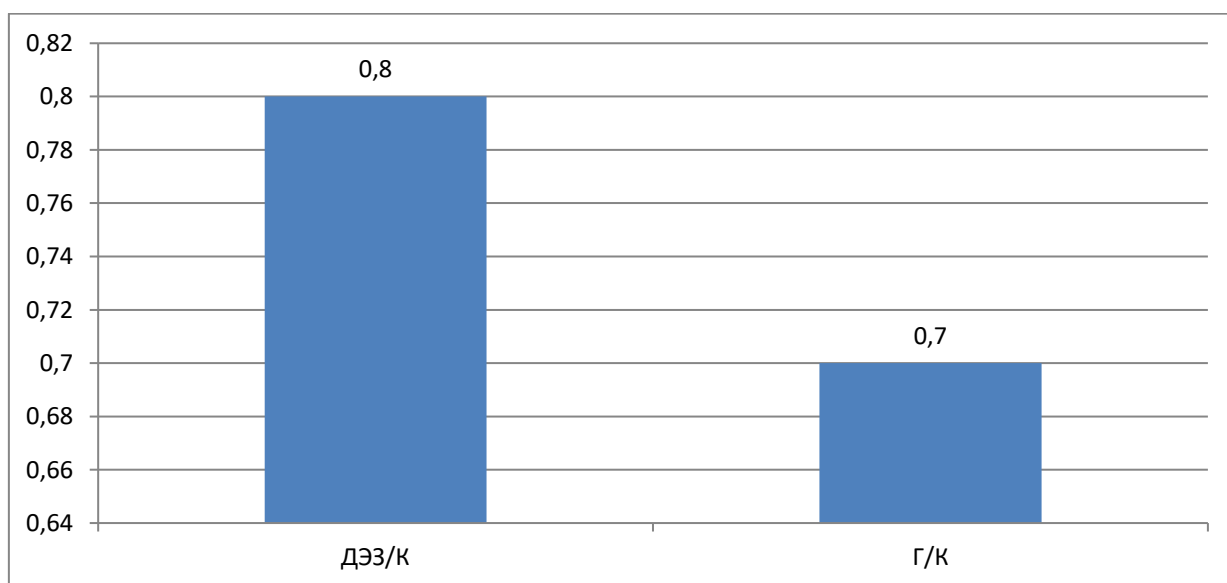


Рисунок 3.4.1. – Соотношение средних значений массы плацент женщин основной группы и группы сравнения к средней массе плацент здоровых женщин

Средняя масса плацент контрольной группы составила 514,2 г. Средняя масса плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом была на 79,1

грамма, а женщин с гипотироксинемией – на 106,5 грамма меньше средней массы плацент здоровых родильниц. Соотношение средней массы плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом к средней массе плацент здоровых женщин составило 0,8, к средней массе женщин с гипотиреозом 0,7– рисунок 3.4.1.

Пуповина прикреплялась центрально в 8 (66,6%), парацентрально – в 2 (16,7%) и по краю плаценты – в 2 (16,7%) случаев (Рисунок 3.4.2.).

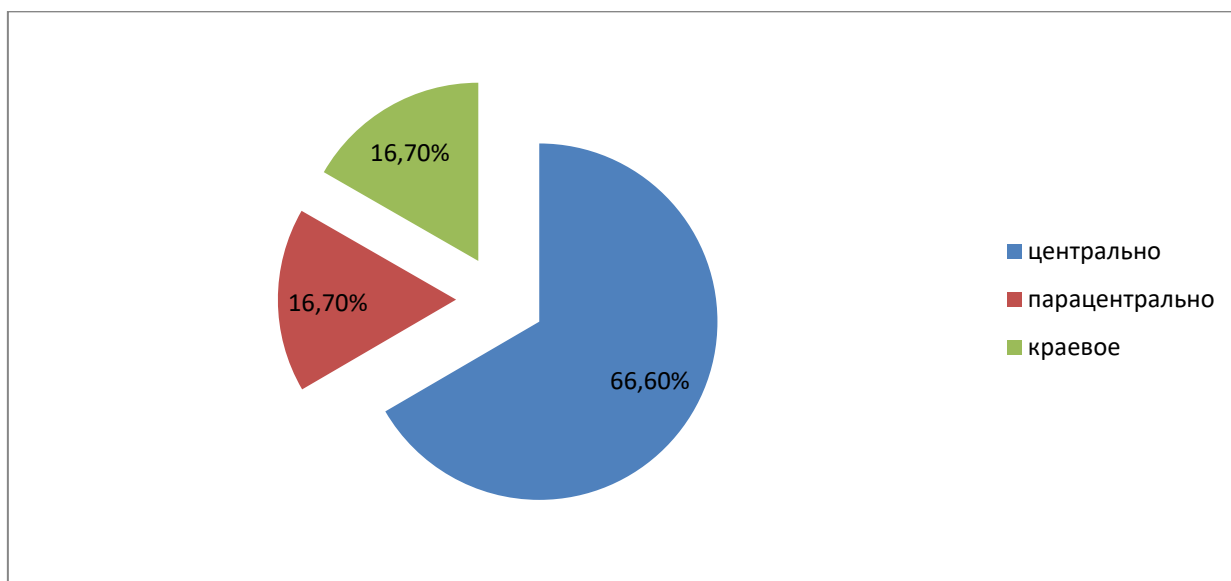


Рисунок 3.4.2. – Частота различных видов прикрепления пуповины обследованных макроскопически последов

Отечность плаценты имела место в 1 (8,3%) случае. Все изученные плаценты были округлой формы. В 4 (33,3%) плацентах отмечены единичные участки обызвествления. В 1 (8,3%) плаценте отмечен участок инфаркта размером 3х4 см.

Гистологическое исследование всех плацент обследованных женщин выявило плацентарную недостаточность в 100% случаев. Проявлениями плацентарной недостаточности было отставание созревания плаценты от срока беременности. В основном имело место отставание созревания ворсинок хориона. В некоторых случаях нарушения созревания ворсинок

хориона происходило по диссоциированному типу (5 - 41,7% случаев), в других случаях (7- 58,3%) - по гипопластическому типу (рисунок 3.4.3). Гистологическими характеристиками диссоциированной формы хронической плацентарной недостаточности явились: задержка созревания виллезного дерева, персистенция промежуточных зрелых ворсин хориона, нарушением формирования ворсин терминального типа. В случаях мелких размеров ворсин хориона, малое количество терминальных ворсин с небольшим количеством в них капилляров устанавливали диагноз «гипопластическая форма хронической плацентарной недостаточности». Выявлялись участки инфарктов, склерозирование и облитерация сосудов.

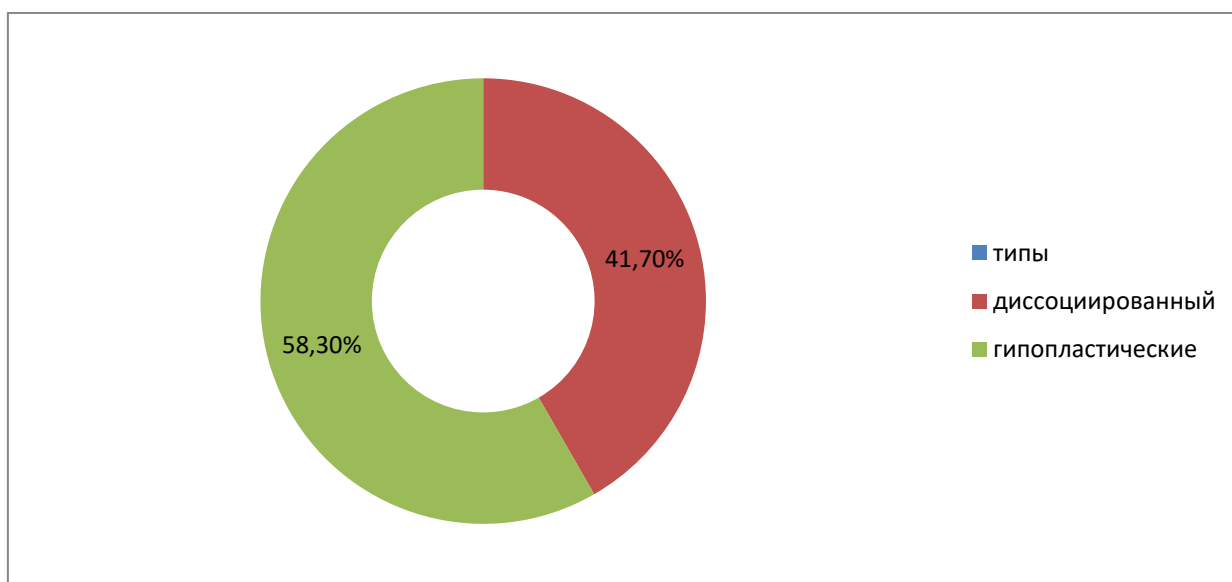


Рисунок 3.4.3. - Частота различных типов плацентарной недостаточности обследованных плацент

Оценка состояния сосудистого русла изученных плацент установила в 8 (66,7%) случаях циркуляторные нарушения выраженной степени. Признаками выраженных циркуляторных нарушений были повышенная васкуляризация, имевшая неравномерный характер, отсутствие венозных анастомозов, снижение количества синтицио-капиллярных мембран. Циркуляторные нарушения умеренной степени диагностированы в 4 (33,3%) случаях. Характеристика умеренных циркуляторных нарушений была такой

же как и при выраженных циркуляторных нарушениях, но выраженность всех изменений была умеренной степени.

О том, что имеет место поражение сосудов, подтверждала гистологическая картина - фиброз ворсинок, деструктивные изменения (умеренно выраженные или выраженные), а также выраженная васкуляризация фиброзно измененных ворсинок.

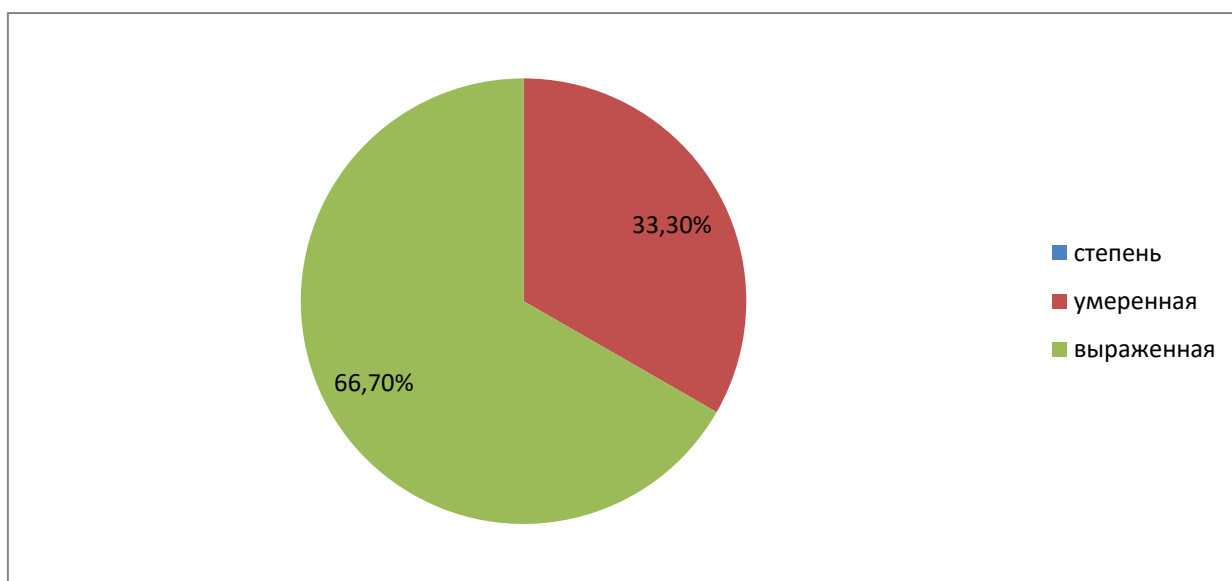


Рисунок 3.4.4.- Частота различных степеней циркуляторных нарушений обследованных плацент

Компенсаторно-приспособительные изменения были выражены сильно в 6 (50%) плацентах, умеренно выражены – в 4(25%) плацентах, не выражены в 2(25%) случаев (рисунок 3.4.5).

Пролиферация синтициотрофобласта, наличие синтициальных узлов различных размеров, утолщение мембран капилляров синтициальной ткани, за счет чего отмечалась гипертрофия капилляров – все эти признаки характеризовали реакции компенсаторно-приспособительного характера.

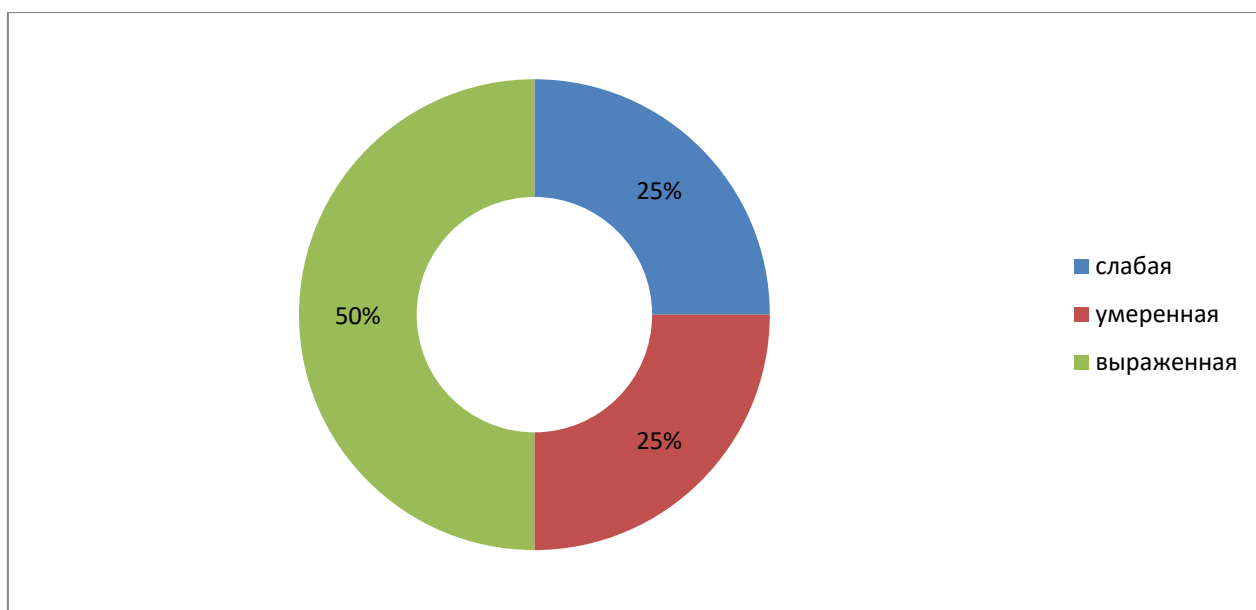


Рисунок 3.4.5. – Частота различных степеней компенсаторно-приспособительных реакций обследованных плацент

Частота воспалительных изменений в изученных последах представлены на рисунке 3.4.6. и характеризовались воспалением плодных оболочек (3- 25% случая), плацентитом (2- 16,7% случая), фуникулитом (1- 8,3% случай).

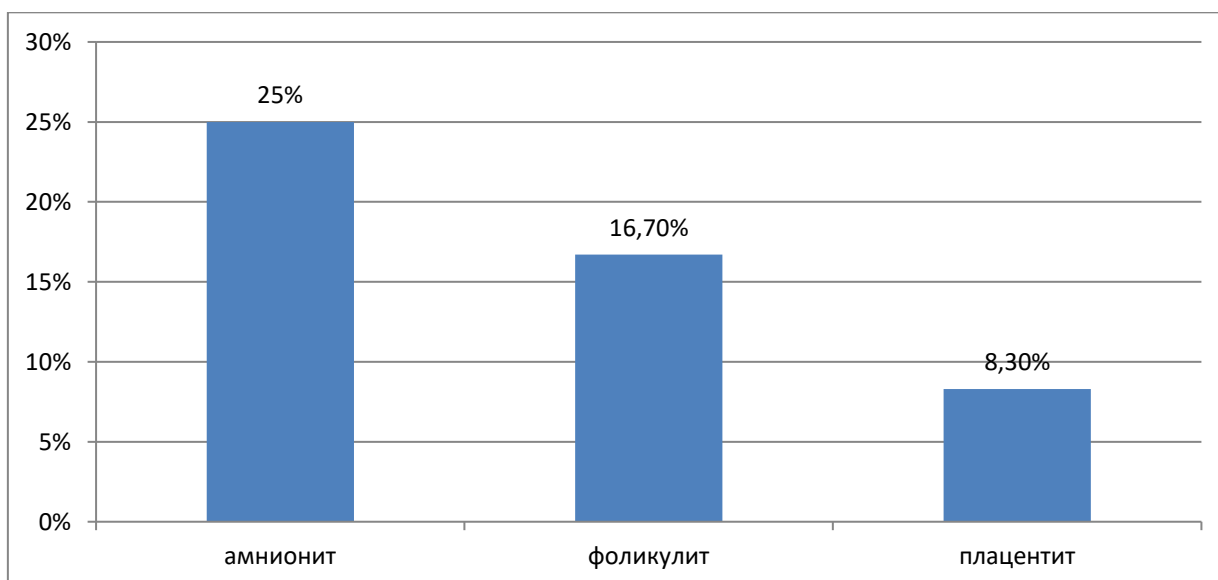


Рисунок 3.4.6. – Частота различных проявлений воспалительного процесса в обследованных последах

Все случаи воспалительных изменений плацент женщин основной группы носили экссудативный характер. В основном изменения воспалительного характера характеризовались наличием в областях базальных пластинок нахождением нейтрофильных инфильтратов, что свидетельствует об инфекции амниона, носящей характер восходящей инфекции.

Таким образом, морфологические изменения плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом и особенно при сочетании с гипотироксинемией характеризуются развитием хронической плацентарной недостаточности с нарушениями процессов микроциркуляции, отложением фибрина, склерозом ворсин хориона, развитием очагов фибриноида и недостаточным созреванием ворсин. Фетоплацентарная недостаточность выявлена в 100%, когда имеет место сочетание йоддефицитного состояния и СЗРП. Состояние компенсации диагностировано в 75% случаев. Основным механизмом, формирующим плацентарную недостаточность при диффузном эутиреоидном зобе и в сочетании с гипотироксинемией, является нарушение процессов микроциркуляции из-за спазма сосудов, повышение фибриноида и тромбообразование с нарушением микроциркуляции.

3.5. Результаты профилактики плацентарной недостаточности донаторами оксида азота у беременных с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией

Согласно данным литературы во время беременности повышается потребность организма в йоде ввиду повышения потребности в тироксине. Гиперстимуляция щитовидной железы во время беременности обусловлена отвлечением йода на фето-плацентарный комплекс, плацентарным дейодированием Т₄, повышением почечного клиренса йода, гиперпродукцией хорионического гонадотропина человека, повышением уровня тироксинсвязывающего глобулина.

Изучение гистологической картины плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом установило хроническую плацентарную недостаточность с выраженными компенсаторно –приспособительными реакциями, в некоторых случаях отмечалось нарушения кровообращения. У пациенток с гипотироксинемией диагностированы поражения сосудистого русла, характеризующиеся диссоциированным типом незрелости ворсин хориона, фиброзом и утолщением синцитиокапиллярных мембран. Отмечены участки ишемии тканей и единичные участки фиброза и некроза тканей.

В основе всех этих гистологических изменений лежит дисфункция эндотелия сосудов плаценты. Дисфункция эндотелия при физиологической беременности нивелируется достаточным количеством оксида азота. Последний обладает антивазоконстрикторным действием, что способствует вазодилатации. У беременных с йоддефицитными состояниями, проявляющимися диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией механизм развития плацентарной недостаточности связан с дефицитом оксида азота, который обусловлен нарушениями процессов апоптоза и ангиогенеза в результате недостаточного количества тироксина и йода.

Профилактика плацентарной недостаточности у женщин с экстрагенитальной патологией предусматривает, прежде всего, своевременную диагностику, лечение и профилактику основного заболевания. Диагностика йоддефицита (определение уровня йодурии), состояния щитовидной железы (пальпаторное исследование, ультразвуковое исследование, определение тиреотропных и тиреоидных гормонов) в ранние сроки беременности, более целесообразно в период прегравидарной подготовки, что способствует правильному планированию и ведению беременности у женщин с йоддефицитом и заболеваниями щитовидной железы.

В настоящее время ВОЗ предлагает профилактику заболеваний щитовидной железы проводить массово с помощью йодирования соли в

странах, являющихся зонами, признанными йоддефицитными. Однако до настоящего времени во многих странах, относящихся к зонам йоддефицита, в том числе в Таджикистане, меры профилактики йоддефицитных заболеваний не носят систематического характера и не соответствуют международным стандартам.

Кроме массовой профилактики существует индивидуальная или групповая профилактика, ориентированная на определенные группы людей, являющихся группами риска по развитию йоддефицитных заболеваний. Одной из таких групп являются беременные женщины, профилактика у которых должна включать лекарственные препараты йода.

В связи с вышеизложенным всем нашим пациенткам проводилась общепринятая профилактика йододефицита лекарственными препаратами йода с момента установления беременности (йодбаланс по 250 мг в день в течение всей беременности).

25 беременным с диффузным эутиреоидным зобом гипотироксинемией в комплекс профилактики плацентарной недостаточности был включен питьевой тивортин (режим по общепринятой схеме – 30,0 x 3 раза в день во время еды) на фоне потенцирующего препарата – токоферрола в больших дозах (400МЕ) однократно в сутки (таблица 3.5.1).

Контроль эффективности проведенной профилактики проводили в третьем триместре беременности – оценивали показатели доплерометрии.

35 пациенток с диффузным эутиреоидным зобом и 10 пациенток с диффузным эутиреоидным зобом в сочетании с гестационной гипотироксинемией получали лечение йододефицита йодсодержащими препаратами с момента установления беременности. Среди этих женщин применение йодсодержащих препаратов было начато в сроке 6-8 недель беременности у 22, в сроке 9-12 недель беременности – у 13 пациенток.

Таблица 3.5.1. –Дифференцированные подходы профилактики йоддефицита и плацентарной недостаточности у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией

схема группа	Йодбаланс (по 250 мгх 1 раз в день, в течение всей беременности)	Тивортин аспаратат 4,2% раствор питьевой формы) – по 1 ст. л. X 3 раза в день, в течение 20 дней)	Токоферрол 400 мг (по 1 капсуле x 1 раз в день)
Беременные 2-й и 3-й групп, которым проводилась профилактика йододефицита (п = 45)	+	-	-
Беременные 2-й и 3-й групп, которым проводилась комплексная профилактика ПН (п =25)	+	+	+

Ультразвуковое исследование этим женщинам, включающее доплерометрию и фетометрию плода, проведено в сроки 32-34 недели

беременности. В третьем триместре у 15(33,3%) из этих женщин развилась плацентарная недостаточность, диагностированная при проведении доплерометрии.

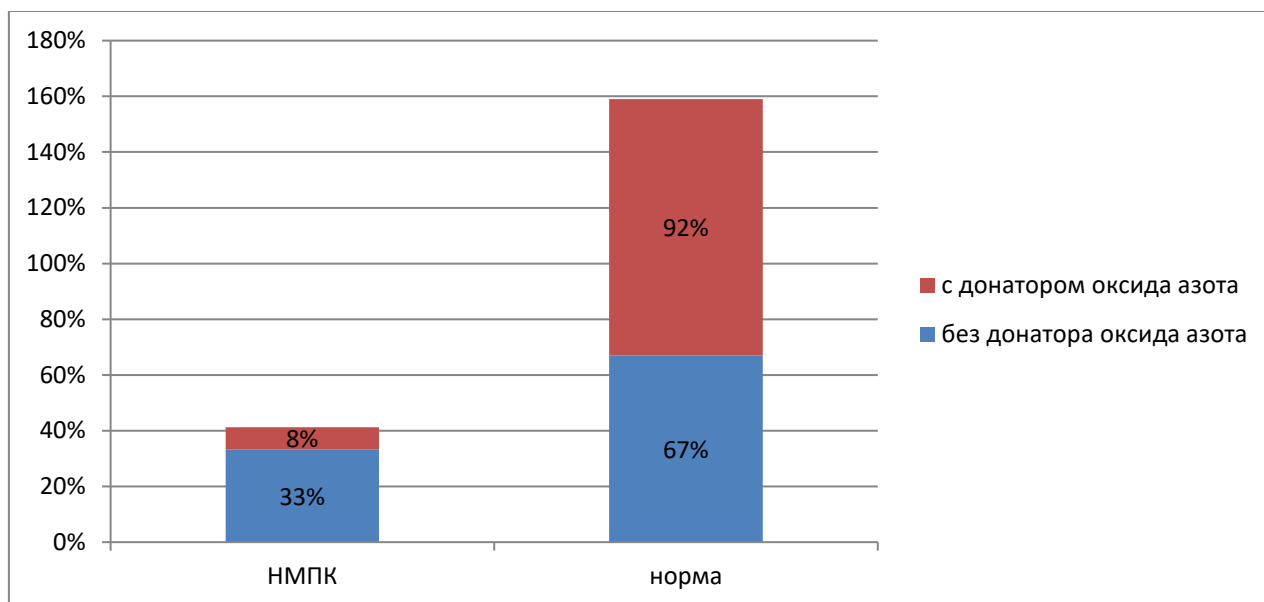


Рисунок 3.5.1. – Частота нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у обследованных женщин в зависимости от лечения донаторами оксида азота.

Среди пациенток, которые в течение всей беременности применяли йодсодержащие препараты, а во втором триместре беременности получали также лечение донаторами оксида азота в сочетании с антиоксидантом, в 2(8%) случаях диагностирована в третьем триместре беременности компенсированная форма плацентарной недостаточности (рисунок 3.5.1.).

У пациенток, не использовавших донатор оксида азота в 8 (53%) случаях доплерометрически диагностирована компенсированная форма, 7 случай (47%) – субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности. При этом у всех женщин с субкомпенсированной формой плацентарной недостаточности течение беременности осложнилось преэклампсией (рисунок 3.5.2.).

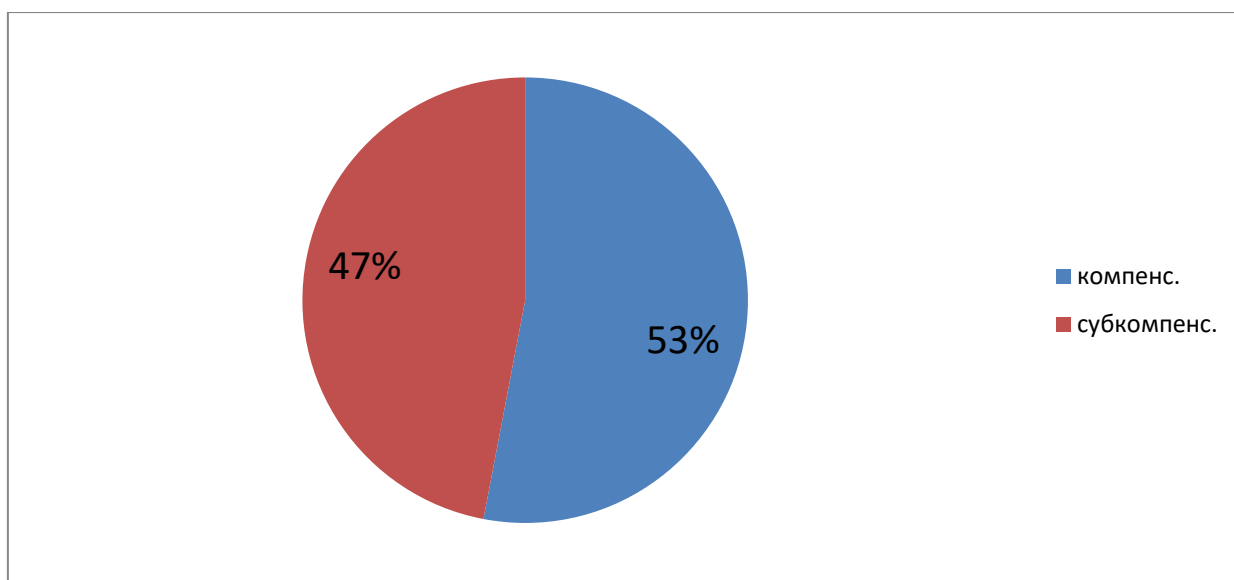


Рисунок 3.5.2 – Соотношение компенсированных и субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности у пациенток, не применявших донатор оксида азота.

У пациенток, применявших донатор оксида азота, в обеих случаях были диагностированы компенсированные изолированные нарушения маточного кровотока – изменения углерозависимых параметров выявлены только в маточных артериях.

Резюме:

Результатами исследований, представленными в данной главе, показано, что при диффузном эутиреоидном зобе и гестационной гипотироксинемии профилактика йоддефицита, предусматривающая прием йодсодержащих лекарственных препаратов снижает частоту плацентарной недостаточности. Однако проведение комплексной профилактики плацентарной недостаточности, обеспечивающей восполнение недостатка оксида азота, дает лучшие результаты.

У женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией профилактические мероприятия включающие лечение питьевым тивортином, действие которого потенцируется токоферролом статистически значимо уменьшает частоту субкомпенсированной плацентарной недостаточности. По-видимому, при изученных йоддефицитных состояниях, несмотря на восполнение йоддефицита, развивается патологическая дисфункция эндотелия.

Применение донатора оксида азота в начале второго триместра беременности, в период активного ангиогенеза, способствует нормальному формированию и функционированию сосудов хориона, что и объясняет разницу в частоте и тяжести гемодинамических нарушений в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Йоддефицитные состояния представляют серьезную проблему во многих странах мира в связи с тем, что 30% населения земного шара живут в зонах природного йоддефицита и имеют риск развития заболеваний щитовидной железы. Многие процессы метаболизма организма человека осуществляются с участием гормонов щитовидной железы, выработка которых напрямую зависит от количества поступающего йода в организм человека. В зонах природного йоддефицита низкое содержание йода в почве приводит к недостатку данного микронутриента в пищевых продуктах[93].

При нехватке йода в организме женщины и недостаточном поступлении этого микронутриента во время беременности, когда необходимость в йоде увеличивается, происходит гиперстимуляция щитовидной железы, развиваются патологические йоддефицитные состояния, сопровождающиеся некоторыми осложнениями беременности, родов и послеродового периода [2, 25, 37, 81, 149].

При беременности наиболее часто из заболеваний щитовидной железы встречается диффузный эутиреоидный зоб, характеризующийся гиперстимуляцией щитовидной железы, увеличением ее размеров и нормальными показателями тиреотропного и тиреоидных гормонов.

Иногда при диффузном увеличении щитовидной железы при нормальном содержании тиреотропного гормона и трийодтиронина снижается уровень тироксина, гормона щитовидной железы потребности в котором во время беременности также увеличиваются в связи с необходимыми физиологическими изменениями. В этих случаях изменения уровня этого тиреоидного гормона рассматривают как гестационную гипотироксинемию, которая не требует дополнительного лечения. До настоящего времени недостаточно изучены вопросы формирования

плацентарной недостаточности и особенности роста плода у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у женщин с гестационной гипотироксинемией [2, 93].

Одним из актуальных направлений научных исследований в стране является разработка мероприятий, направленных на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Таджикистан относится к эндемической зоне йоддефицита. В связи с вышеизложенным изучение механизмов развития плацентарной недостаточности и особенности пренатального развития плодов у женщин с йоддефицитными состояниями является актуальным направлением научных исследований [66, 76].

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания и является частью целевой комплексной темы «Сохранение и восстановление репродуктивной функции женщин» номер гос. регистрации № 0113TJ00329.

Целью исследования явилось оптимизировать профилактику плацентарной недостаточности на основе результатов изучения влияния эутиреоидного диффузного зоба и гестационной гипотироксинемии у матери на пренатальное развитие плода.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить задачи, которые предусматривали оценку условий пренатального развития плода у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у женщин с гестационной гипотироксинемией.

Для оценки условий пренатального развития плода изучены гормональная, гемодинамическая функции плаценты, а также гистологическая картина плацент обследованных женщин. Гормональная функция плаценты изучена иммуноферментным методом определения гормонов фето-плацентарного комплекса в сыворотке крови обследованных женщин в третьем триместре беременности.

Гемодинамическая функция плаценты изучена доплерометрическим методом исследования. Ультразвуковая фетометрия позволила определить особенности роста и частоту СЗРП у обследованных женщин. Гистологическое исследование плацент позволило уточнить тип развития плацентарной недостаточности, а сопоставление гистологических особенностей плаценты с антропометрией новорожденных позволило уточнить механизмы развития плацентарной недостаточности и развития СЗРП у обследованных женщин.

Оценка использования донатора азота в сочетании с антиоксидантом для профилактики плацентарной недостаточности проведена при сравнительном анализе показателей доплерометрии женщин в третьем триместре беременности у женщин с диффузным эутиреоидным зобом, которым проведена профилактика во втором триместре беременности и женщин, не получавших данные препараты.

Все полученные данные статистически обработаны и проанализированы.

Изучение клинической характеристики, течения беременности, акушерских и перинатальных исходов женщин с диффузным эутиреоидным зобом в зависимости от уровня тироксина показало примерно одинаковое распределение женщин по возрасту, месту проживания, социальному уровню, уровню образования, паритету, индексу массы тела в группах обследованных женщин, что подтвердило возможность проведения сравнительного анализа.

Наиболее частой сопутствующей экстрагенитальной патологией у обследованных женщин является анемия, которая диагностирована у каждой 2-3 женщины с диффузным эутиреоидным зобом. Полученные данные подтверждают, что при йоддефиците у беременных женщин при беременности чаще развивается железодефицитная анемия [2,89, 91].

При недостаточном поступлении йода в организм беременной женщины срабатывают адаптивные процессы для максимального и экономного использования имеющегося йода – эффективный захват йода щитовидной железой из крови. Физиологическими факторами во время беременности, способствующими повышению потребности в йоде, являются повышенная потребность в тироксине из-за депонирования его в плаценте для переноса йода от матери к плоду, для поддержания метаболизма матери, повышение экскреции йода мочой у беременных женщин.

В норме продукция T_4 в первой половине беременности должна увеличиться на 30-50%. Длительное состояние йододефицита может привести к срыву и развивается йододефицитное заболевание. Можно предположить, что гестационная гипотироксинемия является переходным состоянием от диффузного эутиреоидного зоба к гипотиреозу.

В регионах, являющихся зонами йододефицита и у женщин с эутиреоидным зобом отмечен повышенный риск рождения маловесных детей. Обнаружена связь гипотироксемии матери с СЗРП и гипоксией плода. Гипотироксинемия вызывает повышение как атрибутивного, так и относительного риска развития ранних токсикозов, угрозы прерывания беременности, преэклампсий во время беременности и преждевременных родов, дискоординированной родовой деятельности, оперативного родоразрешения [2, 30, 32, 81, 82, 93].

В нашем исследовании анализ особенностей течения беременности и родов у женщин с диффузным эутиреоидным зобом в зависимости от уровня тироксина показал, что у женщин с гипотироксинемией чаще, чем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом беременность осложнялась преэклампсией, плацентарной недостаточностью и СЗРП.

Среди женщин с гипотироксинемией роды осложнялись аномалией родовой деятельности в 2 раза чаще, в 3 раза чаще роды осложнялись

дородовым разрывом плодных оболочек, статистически значимо чаще отмечено оперативное родоразрешение.

Полученные нами результаты подтверждают более неблагоприятное влияние на течение беременности и родов при гипотироксинемии по сравнению с компенсированным нормальным уровнем тиреоидных гормонов при йоддефиците и диффузном увеличении щитовидной железы.

По данным ряда авторов, наиболее неблагоприятными воздействием гипотироксемии у матерей являются внутриутробная гипоксия плода, СЗРП, отечный синдром, затяжная неонатальная желтуха, патологическая потеря массы, нарушения неонатальной адаптации, физического развития, перинатальная энцефалопатия, повышение частоты острых респираторных заболеваний, дисбактериоза кишечника, аллергодерматозов, снижения психомоторного развития и когнитивных способностей их детей [1, 76, 89, 90, 100, 113, 143].

Согласно результатам наших исследований перинатальных исходов у женщин с диффузным эутиреоидным зобом в зависимости от уровня тироксина, средние оценочные баллы по шкале Апгар новорожденных женщин с гипотироксинемией как на 1-й так и на 5-й минутах были статистически значимо ниже, чем у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и у женщин контрольной группы.

Кроме того, у женщин с гипотироксинемией по сравнению с женщинами с диффузным эутиреоидным зобом статистически значимо увеличивалась частота рождения детей в весовой категории 2000-2499 грамм. Полученные результаты подтверждают более неблагоприятное воздействие на пренатальное развитие плодов гипотироксинемии.

Согласно данным литературы, у беременных с йоддефицитом в первом и третьем триместрах снижаются уровни плацентарного лактогена, прогестерона, кортизола и эстриола. Эти результаты свидетельствуют о том,

что плацентарная дисфункция проявляется снижением адаптационных возможностей фето-плацентарного комплекса.

Авторами доказана также прямая корреляционная связь гормонов фето-плацентарного комплекса и гормонов щитовидной железы – формируется система щитовидная железа – плацента, являющиеся взаимозависимыми: от функции щитовидной железы зависит функция плаценты, а от функции фето-плацентарного комплекса зависит функция щитовидной железы. Установлена связь частоты осложнений беременности, таких как преэклампсия, угроза прерывания беременности с частотой плацентарной недостаточности [20, 28, 40, 45, 57, 79].

По результатам наших исследований гормональная дисфункция была более выражена у беременных с гипотироксинемией - средние уровни ПЛГ, Э₂, Э₃, Р у женщин с гипотиреозом статистически значимо снижались по сравнению с соответствующими показателями у женщин с диффузным эутиреоидным зобом. Частота женщин с низкими уровнями изученных гормонов среди женщин с гипотиреозом была выше, чем среди женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

При снижении уровня прогестерона беременность осложнилась угрозой прерывания беременности в 100% случаев, при снижении плацентарного лактогена – нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод» в 84% случаев, при снижении уровня эстрогенов – СЗРП в 73% случаев. По-видимому, формирующаяся во время беременности система щитовидная железа – плацента, в которой имеет место взаимозависимость объясняет более выраженную гормональную дисфункцию у женщин с гипотиреозом по сравнению с эутиреоидным состоянием.

Установленная высокая частота плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода беременных с йоддефицитными

состояниями связана с наличием экстрагенитального заболевания, на фоне которого развиваются такие осложнения беременности как угроза прерывания беременности, преэклампсии, преждевременная отслойка плаценты.

Системная дисфункция эндотелия, связанная с йоддефицитными состояниями и осложнений беременности приводит к развитию дисфункции плаценты и развитию нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод». В результате меняются условия развития внутриутробного плода [14, 20, 44, 48, 52, 57, 67, 104].

Результатами нашего исследования показано, что средние значения уголнезависимых параметров как у женщин с диффузным нетоксическим зобом, так и у женщин с гипотироксинемией статистически значимо менялись по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях кровотока во всех звеньях системы «мать-плацента-плод» при йоддефицитных состояниях, проявляющихся как диффузным увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции, так и гестационной гипотироксинемией. Необходимо отметить, что наиболее значимые отличия имели место у женщин с гипотироксинемией. Представленные данные демонстрируют, что сопутствующая гестационная гипотироксинемия усугубляет влияние йоддефицита на формирование и функционирование плаценты, что проявляется нарушениями гемодинамической функции ее.

Большинство работ по изучению возможностей профилактики сводятся к рекомендациям устранения причин, являющихся факторами риска развития плацентарной недостаточности еще в период прегравидарной подготовки. На практике это осуществить не всегда представляется возможным.

Нами принято во внимание практически отсутствие исследований, посвященных профилактике плацентарной недостаточности с использованием донаторов оксида азота во время беременности у женщин с ЙДЗ.

Конечной целью настоящего исследования явилось изучить приемлемость применения данного препарата с целью профилактики плацентарной недостаточности во втором триместре беременности у женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией.

Наши исследования доказали, что при диффузном эутиреоидном зобе и гестационной гипотироксинемии профилактика йододефицита, предусматривающая прием йодсодержащих лекарственных препаратов снижает частоту плацентарной недостаточности. Однако проведение комплексной профилактики плацентарной недостаточности, обеспечивающей восполнение недостатка оксида азота, дает лучшие результаты.

У женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гипотироксинемией профилактика с использованием питьевой формы тивортин и потенцирующего действие донатора азота токоферрола улучшает результаты доплерометрии. По-видимому, при изученных йоддефицитных состояниях, несмотря на восполнение йододефицита, развивается патологическая дисфункция эндотелия.

Применение донатора оксида азота в начале второго триместра беременности, в период активного ангиогенеза, способствует нормальному формированию и функционированию сосудов хориона, что и объясняет разницу в частоте и тяжести гемодинамических нарушений в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности.

В Таджикистане, являющейся зоной йододефицита, беременные женщины отнесены к группам повышенного риска развития заболеваний щитовидной

железы. При йоддефицитных состояниях беременность, акушерские и перинатальные исходы определяют многочисленные проблемы для акушеров-гинекологов и неонатологов.

Своевременная профилактика йоддефицита и профилактика плацентарной недостаточности будут способствовать улучшению акушерских и перинатальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты исследования

1. У беременных с диффузным нетоксическим зобом плацентарная недостаточность проявляется нарушением гормональной функции плаценты, характеризующейся снижением продукции прогестерона и эстрадиола, более выраженных у женщин с гипотироксинемией.
2. При снижении уровня прогестерона беременность осложнялась угрозой прерывания беременности в 100% случаев, при снижении плацентарного лактогена – нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод» в 85% случаев, при снижении уровня эстрадиола и эстриола – СЗРП в 100% случаев.
3. Частота нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин с эутиреоидным диффузным зобом составляет 42%, частота СЗРП – 10%, у женщин с гипотироксинемией – 55% и 20% соответственно.
4. Гемодинамическая дисфункция проявляется изменениями всех уголнезависимых параметров, в большей степени выраженных у беременных с гипотироксинемией, что свидетельствует о более глубоких нарушениях гемодинамической функции плаценты и объясняет различия в статистике частоты СЗРП у обследованных групп женщин.
5. Фетоплацентарная недостаточность выявляется в 100% случаев, когда имеет место сочетание диффузного эутиреоидного зоба, гипотироксинемии и синдрома задержки развития плода. Гистологическая картина плацент женщин с диффузным эутиреоидным зобом и гестационной гипотироксинемией, родивших детей с СЗРП, характеризуется развитием хронической плацентарной недостаточности по типу диссоциированного развития или гипопластическому типу с нарушениями циркуляторных процессов,

недостаточным созреванием ворсин, выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями.

6. Применение донатора оксида азота в сочетании с антиоксидантом во втором триместре беременности снижает частоту и степень выраженности нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин с диффузным эутиреоидным зобом.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Всем беременным с диффузным эутиреоидным зобом и гестационной гипотироксинемией назначать калия йодит по 250 мкг в день в течение всей беременности и лактации.
2. Женщинам с диффузным увеличением щитовидной железы показано определение тиреотропного гормона ТТГ и тиреоидных гормонов – трийодтиронина и тиреотоксина.
3. При выявлении гестационной гипотироксинемии (при нормальных уровнях ТТГ и Т3 имеет место снижение Т4) показана консультация эндокринолога для решения вопроса о гормонотерапии.
4. Всем женщинам с диффузным зобом независимо от уровня тироксина, проводить профилактику плацентарной недостаточности во втором триместре беременности донатором оксида азота тивортином питьевая форма 4,2% х 3 раза в день во время еды в сочетании с антиоксидантом витамином Е 400 ЕДХ 1 раз в день утром.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 98 с.
2. Акушерство. Национальное руководство. / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева // . – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
3. Бабаева Г.И. Возможные причины и прогностические критерии развития плацентарной недостаточности / Г.И. Бабаева // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т.8. – №2. – С.- 97-100.
4. Баринаова, И.В., Котов, Ю.Б. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного/ И.В. Баринаова, Ю.Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №4 – С.-22-26.
5. Белых Н.А. Йодный дефицит и интеллект ребенка: механизмы негативного влияния и пути профилактики // Наука молодых.- 2017.- С.- 251-264.
6. Белых Н.А. Оценка влияния перинатальных факторов и профилактических мероприятий на содержание йода и железа в грудном молоке// Вопросы детской диетологии.- 2016.-Т.14, № 3.- С.- 10-14
7. Ведение беременности при задержке роста плода / М.Б.Ганичкина., Д.А.Мантрова., Н.Е.Кан и др.) // Акушерство и гинекология . – 2017. – №10. – С.-5-11.
8. Влияние диффузного нетоксического зоба на развитие плацентарной недостаточности, течение гестации и родов/ Паенок А.С., Панькив

- И.В., Грицишин Б.Р., Костив М.О / Международный эндокринологический журнал.- 2018.- Т.14, №2.- С.-138-142
9. Газиева И.А. Особенности функционального состояния эндотелия в первом триместре беременности в зависимости от ее исхода / И.А. Газиева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №3. – С.-113-115.
- 10.Герзанич С.О., Мулеса О.Ю. Алгоритм прогнозирования невынашивания беременности в условиях природного йодного дефицита/ Здоровье женщины.- 2018.- № 8 (134).
- 11.Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе/ М.М.Есина// Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. – 2017. – 4 (2). – С.-77-83.
- 12.Железова М.Е., Зефирова Т.П., С.С. Канюков. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности// Акушерство и гинекология.- 2019.- том 17, №4.- С.-8- 14.
13. Заболевания щитовидной железы и беременность. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения /Л.В.Никонова, Э.В.Давыдчик, Т.В. Тишковский и др. //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №1. – С.- 82-88.
- 14.Закурина А.Н, Павлова Н.Г. Внутри плацентарный кровоток в III триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью/ А.Н.Закурина, Н.Г.Павлова// Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII. – вып. 5. – С.- 51-58.
15. Закурина А.Н., Павлова, Н.Г. Новые подходы к ультразвуковой диагностике хронической плацентарной недостаточности/ А.Н. Закурина, Н.Г. Павлова //Журналь акушерства и женскихъ болезней.- 2014.-№1.- С.- 52-53.

16. Заморина С.А, Раев М.Б. Роль трофобластического β 1-гликопротеина человека в регуляции факторов, ассоциированных с иммунологической толерантностью. /С.А.Заморина, М.Б.Раев // ДАН. – 2015. – 6 (2). – С.- 232–235.
17. Заморина С.А., Раев М.Б. Изучение иммуно-модулирующих эффектов трофобластического β 1-гликопротеина человека / С.А. Заморина, М.Б.Раев// Физиология человека. 2015. – 41 (1). – С.- 117–123.
18. Заморина С.А., Раев, М.Б. Трофобластический β 1-гликопротеин человека как фактор дифференцировки минорных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов / С. А. Заморина, М. Б. Раев// Биологические мембраны. – 2016. – т.33. – №4. – С.- 278-286.
- 19.Значимость и кумулятивный эффект сочетанного воздействия факторов риска развития плацентарной недостаточности у беременных женщин/ Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М., Латифова М.С., Косимова Х.Х// Sciences of Europe. - 2017. – 13 (13).- С.- 65-68.
20. Иванова, Е.А. Особенности течения беременности, родов и исходов при плацентарной недостаточности / Е.А. Иванова // Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы. – 2014. – С.- 19-23.
21. Игитова, М.Б., Абзалова Н.А. Доклиническая диагностика плацентарной недостаточности / М.Б. Игитова, Н.А. Абзалова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – №1 (52). – С.- 42-46.
- 22.Информирование о риске как элемент устойчивости стратегии ликвидации йоддефицитных заболеваний в Беларуси/ Е.В.Федоренко и соавт./ Анализ риска здоровью. – 2019. - №1. – С.-58-67.
- 23.Информированность населения Российской Федерации о йодном дефиците, его влиянии и способах профилактики/ П.А.Терехов и соавт.// Клиническая и экспериментальная тиреойдология. – 2019. – 15 (3). – С.-118-123.

24. Йоддефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики/ Г.А.Мельниченко и соавт.// *Consilium medicum*. – 2019. – 21(4). – С.-14-20.
25. Исмоилов С.И., Рашитов М.М. Прогресс в области профилактики йоддефицитных заболеваний с Республике Узбекистан / Исмоилов С.И., Рашитов М.М.// *Клиническая и экспериментальная тиреойодология*. – 2016. – 12 (3). – С.- 20-24.
26. Исследование слоя миофибробластов, отделяющего плаценту от плацентарного ложа / А.М. Красный, А.М. Саволова, Н.К. Тетруашвили [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №12. – С.- 71-73.
27. Казанцева, Е.В., Долгушина Н.В., Терешков П.П. Экспрессия FAS-рецептора на лимфоцитах и моноцитах периферической крови у беременных с задержкой роста плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина, П.П. Терешков // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, №4. – С.- 511-515.
28. Камилова М.Я., Рахматуллаева Д.М., Арабова С.У. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием анамнезом /М.Я.Камилова, Д.М.Рахматуллаева, С.У. Арабова// *Sciences of Europe*. 2017– V1. - №14. – С.- 45-48.
29. Камилова М.Я., Рахматуллаева, Д.М. Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана / М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллаева // *Журнал акушерства и женских болезней* .- 2015.- Т.ХІІІ. № 6.- С.-17-21.

30. Каптурова М.Ю. Йоддефицитные заболевания щитовидной железы / М.Ю. Каптурова// Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электр. сб. ст. по мат. XII междунар. студ. науч.-практ. конф. № 5(12). URL: [https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/5\(12\).pdf](https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/5(12).pdf) (дата обращения: 15.02.2019).
31. Кириллова, Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного роста / Е.А.Кириллов // Акушерство и гинекология – 2015.- №11.- С.- 23-27.
32. Клеточная иммунология у беременных в норме и при плацентарной недостаточности / Н.А. Ляличкина, Г.В. Фоминова, Н.В. Савельева [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2013. – №1-2. – С. - 88-91.
33. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
34. Клинико - морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом/ Петрухин В.А., Логутова Л.С., Шидловская Н.В и соавт // Альманах клинической медицины.- 2015.- 37.- С.- 70-78
35. Ковалёв Е.В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, Н.Н. Яроцкая // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т.13, №5. – С. -74-80.
36. Коденцова В.М. , Вржесинская О.А. Йод в питании беременных/ В.М. Коденцова, О.А.Вржесинская// Здоровье женщины. – 2013. – №6 (82). – С.- 48-52.
37. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Насыщенность грудного молока витаминами и ее оптимизация/ В.М.Коденцова, М.В.Гмошинская //Врач. – 2015 – №1. – С.- 68-73.

38. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. / И.Я. Конь, М.В.Гмошинская// Питание беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста. М.: 2015 – 216 с.
39. Конь И.Я. Функциональное питание и здоровье ребенка/ И.Я.Конь// Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №34. – С.-40-42.
- 40.Кравченко Е.Н., Коваленко М.А. Особенности течения беременности и родов у беременных с заболеваниями щитовидной железы в условиях Заполярья/ Е.Н.Кравченко, М.А. Коваленко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – 19 (2). – С.-33-35.
- 41.Курмачева Н.А. Роль адекватного потребления йода во время беременности для профилактики нарушений интеллекта у детей: выбор дозы йодсодержащих препаратов/ Н.А.Курмачева// Гинекология. – 2015. – 17(5). – С.- 20-24.
- 42.Лечение диффузного токсического зоба во время беременности/ Ю.С.Ловкова и соавт.// //Журнал акушерства и женских болезней.- 2017.- 66(3). - С.- 89-96.
43. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. /О.В.Макаров, Е.В.Волкова, Ю.О.Лысюк// Журнал акушерство и гинекология. – 2014. – №12. – С.- 64-70.
- 44.Макацария А.Д., Червенака Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска./ А.Д.Макацария, Ф.А.Червенака, В.О.Бицадзе // Мю: МИА; 2015, 774 с.
- 45.Макаров, И.О. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Т.В. Шеманаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, №4. – С.- 50-56.
- 46.Материнские клиничко-анамнестические факторы формирования задержки роста плода/ С.Д. Яворская., Н.С. Долгова., Н.И.Фадеева.,

- Л.П. Ананьина// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2019.- том 18, №5.- С.-83-87.
- 47.Механизмы плацентарной недостаточности у беременных женщин с эндемическим зобом/ Додхоева М.Ф., Колобов А.В., Карев В.Е., Ятимова М.А // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – том 57. - №2. – С.-156-163.
- 48.Мельниченко Г.А, Свириденко Н.Ю/ Заболевания щитовидной железы и беременность. В кн: Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей. /Под. ред. И.И. Дедова, Ф.Ф. Бурумкуловой, М: Е-нот,- 2015.- С.-131- 44.
- 49.Мовсесян Н.Х., Торосян А.О. Взаимоотношения антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину с системой хорионического гонадотропина человека и их роль в невынашивании беременности / Н.Х.Мовсесян, А.О.Торосян// Архив акушерства и гинекологии им.В.Ф.Снегирева. – 2017. – 4(3). – С.- 131-136.
50. Морфометрические параметры плаценты и пуповины при доношенной беременности / А.Л. Карпова, Н.Ю. Карпов, А.В. Мостовой [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С.-38-46.
- 51.Новикова С.В., Савельев С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности / С.В. Новикова, С.В. Савельев // РМЖ. – 2014. – №14. – С. - 1030-1033.
- 52.Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики / Т.К. Кашеева, Т.В. Кузнецова, В.С. Баранов // Журнал акушерство и женских болезней. – 2017. – Т66. – №2. – С.- 33-39.
- 53.Особенности функции щитовидной железы во время беременности/ Л.З.Аликенова и соавт.// Наука и здравоохранение. – 2019. - №1. С.-9-18.

54. Оценка эффективности профилактики дефицита йода у взрослого населения Санкт –Петербурга./ Д.Е.Соболева и соавт.// Consilium Medicum. – 2017. – 19 (4). – С.- 65-69
55. Оценка эффективности прегравидарной подготовки у женщин с дефицитом микронутриентов и репродуктивными потерями в анамнезе/ А.П.Пулатова и соавт.// Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Таджикистана. – Душанбе. – 2016. – С.-123-126.
56. Павлова, Н.Г., Аржанова, О.Н. Плацентарная недостаточность. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. Под редакцией Айламазяна Э.К., Серова В.Н. , Радзинского В.Е., Савельевой Г.М.. Москва. «ГОЭТАР медиа.- 2012. – С.-167-172.
57. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Гипофункция щитовидной железы и беременность/ Ю.А.Петров, А.Е.Блесманович, А.Г.Алехина// Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №5. – С.-10-19.
58. Питание женщины в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации /Лукиянова О.Л., Боровик Т.Э., Батурин А.К., Старовойтов М.Л., Лебедева У.М.//Вопросы современной педиатрии. – 2016. – том15. – № 6. С.- – 625-630.
59. Проблема дефицита йода и пути ее решения в Республике Беларусь / Н. Д. Колмнец и соавт.// Гигиена и санитария. – 2016. – 95(5). – С.-417-421.
60. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека / В.М. Прокопенко, Н.Г. Павлова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №11. – С.- 62-67.
61. Пролиферативная активность клеток трофобласта в присутствии цитопротективных лекарственных препаратов/ Д.О.Баженов, О.И.Степанова, О.М.Овчинникова и др// Журнал акушерства и женских болезней. –2015. – Т. LXIV. – вып. 1. – С.- 7-14.

62. Проллиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии / К.Н. Фураева, О.И. Степанова, О.М. Овчинникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С.- 49-55.
63. Программа ведения беременных высокого риска развития плацентарной недостаточности/ Тезиков Ю. В., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Рябова С.А., Приходько А.В., Жернакова Е.В// Тольяттинский медицинский консилиум.- 2016.- С.- 34-39.
64. Платонова Н.М. Йодный дефицит, современное состояние проблемы/ Н.М. Платонова// Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2015.-11(1). С.- 12-21.
65. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол/ В.Е. Радзинский// М.: Статус презенс; 2016.- 80 с.
66. Результаты анализа структуры экстрагенитальной патологии у беременных женщин /Д.Д. Хусейнова, М.А.Умарова, З. Азимова и др.//Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Таджикистана. – Душанбе. – 2016. – С.-163-165.
67. Репина М.А., Корзо Т.М. Место системной энзимотерапии в выжидательном лечении беременных с гестозом / М.А.Репина, Т.М.Корзо// Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – т. LXIV. – вып. 1. – С.- 76-82.
68. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода / Н.В.Башмакова, П.Б.Цивьян, Г.Н.Чистякова (и др) // Российский вестник Акушера-гинеколога.-2017.-№17 (3).- С.-21-26.
69. Роль научных исследований в улучшении качества оказываемых услуг матерям и детям – от науки к практике /М.Я. Камилова, М.Х Курбанова, С.М. Мардонова, А.Б. Мирзоева//Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Таджикистана. – Душанбе. – 2016. – С.- 83-87.
70. Романенко Т.Г. Профилактика йоддефицитных заболеваний при беременности/ Т.Г.Романенко// Здоровье женщины. – 2014. – 6 (92). – С.- 80-83.

71. Романенко, Т.Г. Профилактика йоддефицитных заболеваний / Т.Г. Романенко // Здоровье женщины. – 2017. – №7 - С.-92-95.
72. Романенко, Т.Г., Чайка, О.И. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных после экстракорпорального оплодотворения при патологии щитовидной железы / Т.Г. Романенко, О.И. Чайка // Здоровье женщины. – 2016. – №3 - С.- 54-58.
73. Романенко, Т.Г., Сулименко О.Н. Большие акушерские синдромы-современные возможности профилактики/ Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко// Здоровье женщины.-2018.- 6 (132).- С.- 67-72.
74. Савельева Г.М. Задержка роста плода В кн.: Акушерство. Национальное руководство. Под редакцией Айламазяна Э.К., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М.. Москва. «ГОЭТАР медиа.- 2012. – С.- 172 – 176.
75. Серова В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации . Акушерство и гинекология. 4-е издание., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих // М.-ГЭОТАР-Медиа. – 2014.- С.- 62-104.
76. Сидорова, И.С, Никитина, Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. -72-78.
77. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты /Д.И.Соколов, С.А.Сельков – СПб: Издательство Н-Л.- 2012. – 206 с.
78. Соколова М.Ю. Подготовка к беременности в условиях йододефицита/ М.Ю.Соколова// Журнал лечение и профилактика–2013.– т.10.– №4 (6). – С.-21-26.
79. Смолей Н.А. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эндемичным диффузным зобом и гестозом /Н.А. Смолей // Здравоохранение.- 2015.-№ 6.- С.-8-14.

80. Смолей Н.А. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с эндемическим диффузным зобом и гестозом/ Н.А. Смолей // Медицинские новости.- 2015.-№ 8.- С.-70-75.
81. Стратегический план Республики Таджикистан по репродуктивному здоровью населения на период до 2014 г. (Постановление Правительства от 31.08.04г., № 348).
82. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика / А.Н.Стрижаков, И.С.Липатов, Ю.В.Тезикова // Самара, ООО «Офорт» 2014, 239 с.
83. Суплотова Л.А., Макарова О.Б. Ранняя диагностика и профилактика дефицита микронутриентов (йода и железа) в период гестации / Л.А.Суплотова, О.Б.Макарова// Журнал лечение и профилактика. – 2013. – т.10. – №4 (6). – С.- 45-50.
84. Тезикова Ю.В. Современные методы диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности /Ю.В.Тезикова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №3 (133). – С.-20-25.
85. Течение и исход беременности у женщин с диффузным и узловым эутиреоидным зобом в зависимости от величины тиреотропного гормона / В.Г. Чобитько., А.И. Калашников., О.В.Максимова., Т.И.Родионова // Проблемы репродукции.- 2014.-№ 5.- С.- 87-89
86. Тихоненко И.В. Прогнозирование риска развития плацентарной недостаточности / И.В. Тихоненко // Здоровоохранение. – 2013. - №11. – С.-16-23.
87. Трошина Е.А. Профилактика йоддефицитных заболеваний в группах высокого риска их развития/ Е.А.Трошина// Трудный пациент. –2013. – том 11. – №2-3. – С.-12-15.

88. Трошина Е.А. Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний/ Е.А. Трошина// Журнал медицинский совет. 2016. – №3. – С.- 82-85.
89. Удовика Н.А., Степура В.В. Соблюдение принципа предгравидарной подготовки: что нужно знать врачу и будущим родителям /Н.А.Удовика, В.В.Степура// Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – №3. – С.- 24-29.
90. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде американской тиреоидной ассоциации/ В.В.Фадеев// Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – №8(1). – С.-7-18.
91. Цимерман М.Б. Йодирование соли вдвое снизило риск тиреотоксикоза в Дании / М.Б. Цимерман// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2019. – том 15. - №2. – С.- 38-41.
92. Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А. Профилактика йододефицита у беременных: монопрепараты йода или йодсодержащие витаминно-минеральные комплексы / Л.А. Щеплягина, Н.А.Курмачева// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №6. – С.- 86-89.
93. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность / Т.П Шестакова // МРЖ. – 2018. - №5(1). – 4 с.
94. Щербина Н.А., Макаренко М.В., Кузьмина И.Ю. Патоморфологические особенности фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности и синдроме задержки развития плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – №24 (195), выпуск 28. – С.- 60-64.
95. Эндокринология: Национальное руководство/ И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко и др. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013. – 1072 с.

96. Andersen S.L., Lauberg P. Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect in part of the methimazole/carbimazole embryopathy/ S.L. Andersen, P. Lauberg// *Eur J Endocrinol.* – 2014- 170(5). – P.-1-3.
97. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion / S. Triunfo, S. Lobmaier, M. Parra-Saavedra [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35. – P.- 398-403.
98. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake/ E. Ota, H. Hori, R. Mori et al // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015.6 – CD000032.
99. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review / Shunping Gui et al. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*- 2014.- Vol.15(1). –P.- 88-96.
100. Awad A. Natural killer cells induce eosinophil activation and apoptosis /A.Awad// *PLoS One.* – 2014. – 9-(4). – e.- 94492.
101. Basky Thilaganathan. The ASPRE pre-eclampsia trial: implications for basic research and clinical practice // *Cardiovascular Research.* – 2018.- №114. – P.- 60-61.
102. Biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid and complications in pregnancy / M. Bogavac, N. Lakic, N. Simin [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25(1). – P.- 104-108.
103. Burger, D, Touyz, R.M. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / D. Burger, R.M. Touyz // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – Vol. 6(2). – P.- 85-99.
104. Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction/ M. Cappelletti, S. Giannelli, A. Martinelli A. // *Placenta.* – 2013. – 34(1). P.- 35-41.

105. Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification/ M.Petersen et al.// Clin endocrinol. (Oxf.) – 2019. – 14072.
106. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low and middle-income countries/I. Darnton-Hill, U.S. Mkpuru //Nutrients. – 2015. – n7(3). P. -1744-1768.
107. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction / T.A. Levine, R.E. Grunayu, F.M. Mc Auliffe et al.) // A systematic review Pediatrics. – 2015. – 35 (1). – P.-126-141.
108. Effect of iodine restriction on thyroid function in subclinical hypothyroid patients in an iodine-replete: along period observation in a large-scale cohort/ J.Y. Joung, Y.Y. Cho, S.M. Park et al.// Thyroid. – 2014. – Vol. 24 (9). – P.- 1361-1368.
109. Effect of iodine restriction on thyroid function in subclinical hypothyroid patients in an iodine-replete area: A long period observation in a large-scale cohort / JY. Joung, Y.Y. Cho, S.M. Park, TH. Kim, NK. Kim, SY. Sohn, et al // Thyroid. – 2014. – 24 (9). P.-1361-1368.
110. Embleton, N., Wood, C.L. Wood growth, bone health, and later outcomes infants born preterm / N.Embleton, C.L.Wood // J.Pediatr (Rio).- 2014.- №90 (6). – P.-529-532.
111. FIGO Working Group on best Practice in maternal-fetal Medicine. Best practice in maternal-fetal medicine/ Int J Gynecol Obstet. – 2015. – 128 (1). – P.- 80-82.
112. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring./ Hansen S., Storm M., Maslova E. et al. //J allergy clin immunol. – 2016 (in press). doi:10.1016/j. jaci.2016.02.042.
113. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study / Drouin O., Boutin A., Paquette K [et al] // Obstet. Gynaecol.-2018.-№40.- P. -1592-1599.

114. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol.2(6). – P.-323-333.
115. How do we improve the impact of iodine deficiency disorders prevention in Europe and beyond?/ Volzke H. et al.//*Eur. Thyroid.J.* – 2018. – 7(4). – P.-193-200.
116. Howard JA. Carp. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment / J.Howard // Second edition. New York: CRC Press. – 2015. – P.-1-16.
117. Impact of iodine supplementation in mild to moderate iodine deficiency: Sistematic review and metaanalysis /Taylor P.N.,Okosieme O.E., Dayan C.M. Lazarus J.H// *Eur J Endocrinol.*–2013. –170 (1). –P.-1-15.
118. Intrauterine growth restriction- part1/ Deepak Sharma, Sweta Shastri, Nazanin Farahbakhsh, Pradeep Sharma// *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.*- 2016.- № 29.- P. -3977-3987.
119. Iodine status of children and women of reproductive age in the western region of Ukraine. /Pasyechko N.V., Chukur O.O., Krytskyy T.I., Bob A.O// *International journal of endocrinology.* - 2019. V-15, № 7. P.- 541-547.
120. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period/ K. B. Harding, J.P. Pefia – Rosas, A.C. Webster [et al]// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017.-Vol. 3. DOL:10.1002/14651858.cd011761.pub2
121. IUGR management: new perspectives/ N.Giuliano, M. L. Annunjata., F.G.Esposito at el. // *J. Obstet. Gynecology.* – 2014. – №2. – P.-620-623.
122. Khalil A., Nicolaides K.H. How to record uterine artery Doppler in the first trimester / A. Khalil, K.H. Nicolaides // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42(4). – P.-478-479.

123. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. / A. Perez-Sepulveda, P.P. Espana-Perrot, X.B. Fernandez [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P.- 8.
124. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia / T. Chaiworapongsa, R. Romero, S. J. Korzeniewski, J.P. Kusanovic, E.Soto, J.Lam [et al.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2013. –Vol. 208 (4). – P.- 287. e1–287. e15.
125. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia/ S. Lisoncova, Y.Sabr, C.Mayer [et al.]// *Obstet. Gynec.*- 2014 –Vol. 124(4). – P.- 771-781
126. Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature/ D. Muresan, I.C. Rotar, F. Stamatian// *Med Ultrason.*- 2016. - №18. - P.- 103-109.
127. Pankiv VI. Level of thyroid-stimulating hormone as basic diagnostic marker and criterion of treatment success of thyroid diseases /VI. Pankiv// *Reproductive Endocrinology.*- 2017; (35): P.- 84-88.
128. Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013/ E.N. Pearce, M. Andersson, M.B.Zimmermann // *Thyroid.* – 2013. – V 23, №5. – P.- 523-528.
129. Perinatal Ireland Research Consortium. Prediction of outcome pregnancy with first and early second trimester ultrasound / C.O`Connor, F.M. McAuliffe, F.M. Breathnach [et al.]// *J.Matern. Neonatal Med.* – 2013. – №26 (10). – P.-1030-1035.
130. Perinatal outcomes after intrauterine growth restriction and intermittently elevated umbilical artery Doppler / Adam K. Lewkowitz, Methodius G [et al.]// *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.*- March 2019

131. Pollheimer, J., Knofler, M. The role of the invasive, placental trophoblast in human pregnancy / J. Pollheimer, M. Knofler // *Wein. Med. Wochenschr.* – 2012. – Vol. 162(9-10). – P.-187-190.
132. Potential Role of the Porcine Superoxide Dismutase 1 (SOD1) Gene in Pig Reproduction / D. Bjerre, L.B. Madsen, T. Mark [et al.] // *Animal Biotechnology.* – 2013. – Vol. 24, №1. – P.- 1-9.
133. Prete A., Paragliola R.M., Corsello M. Iodine Supplementation. Usage “with a Grain of Salt” /Prete A., Paragliola R.M., Corsello M// *International Journal of Endocrinology,* - 2015.- № 312305.- P.-1-8.
134. Rahmatulloeva, D.M. The significance and cumulative effect combined impact of risk factors of placental insufficiency in pregnant women / D.M. Rahmatulloeva // *Science of Europe.*- 2017.-Vol11.-№13(23).- P.-65-68.
135. Redmond, G. P. Thyroid dysfunction and women’s reproductive health / G. P. Redmond // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 14, Suppl.1. – 515 p.
136. Salam R.A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health / R.A. Salam, K. Das, Z.A. Bhutta // *J. Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab.Care.* – 2014. – Vol.17, №3. – P. 249-254.
137. Severity of birth defect after propylthiouracil exposure in early pregnancy / SL. Andersen, J. Olsen, CS. Wu, P. Laurberg // *Thyroid.* – 2014.- 24(10). P- 1533-1540.
138. Shcherbuna, N.,Vygovskaya, L., Kapustnik. N. The character of expression and the role of apoptosis markers in the development of placental dysfunction in pregnant with urogenital infections / N. Shcherbuna., L. Vygovskaya., N. Kapustnik.// *J. Georgian Med News.*- 2016. - №251.- P.- 12-16.
139. The Association Between Maternal Oxidative Stress at Mid-Gestation and Subsequent Pregnancy Complications / T-T. Hsieh, S-F. Chen, L-M. Lo [et al.] // *Reproductive Sciences.* – 2015. – Vol.19 (5). – P.-505-512.

140. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind? / V. Pop, M. Broren, W. Wiersinga et al // *Thyroid*. – 2014. - 24(10). – P.-1541-1546.
141. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers/S.H. Van Ierssel , P.G.Jorens , E.M.Van Craenenbroeck , V.M.Conraads // *Biomed. Res. Int.*- 2014. – 2014. – V. 9.- P.- 813-815.
142. The role of interleukin-1beta in human trophoblast motility / N. Prutsch, V. Fock, P. Haslinger [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33(9). – P.- 696-703.
143. The Use of TSH in Determining Thyroid Disease: How Does It Impact the Practice of Medicine in Pregnancy? / OP. Soldin, SH. Cung, C. Colie et al.// *J Thyroid Re*. – 2013. – P.148-157.
144. Taylor P.N. Impact of iodine supplementation in mild to moderate iodine deficiency: Systematic review and meta- analysis / P.N.Taylor// *Eur.J Endocrinol*. 2013. – 170(1). – P.-1-15.
145. Umbilical cord diameter percentile curves and there correlation to birth weight and placental pathology / L.K. Proctor, B. Fitzgerald, W.L. Whittle [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34(1). – P.-62-66.
146. Urinary iodine excretion and serum thyroid function in adults after iodinated contrast administration / S.Y.Lee., D.L.Chang., X.He [et al.]// *Thyroid*.- 2015.- Vol. 25, № 5.- P.-471-477.
147. When is birth weight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birth weight standards for neonatal outcomes / G. Malin, R.K. Morris, R. Riley [et al.] // *BJOG*. – 2014. – Vol.121, №5. – P.- 515-526.
148. WHO Guidelines Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders, Geneva: WHO,2014- P.-41-45.

149. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy / A.C. Zenclussen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69(4). – P.- 291-303.
150. Zimmerman M.B., Salt iodization decreased the risk of thyrotoxicosis in Denmark by the halve /M.B. Zimmerman// *Clinical and experimental thyroidology.* – 2019. – Vol.15 (2). – P.- 38-41.
151. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. /M.B. Zimmerman// *Endocr.pract.* – 2013. – Vol.19(5). –P.-839-846.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИИ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ ЖУРНАЛАХ

1. М.А Хакназарова., М.Я. Камилова., Ш.Дж. Сайдахмадова /Особенности течения беременности и родов у женщин с йоддефицитными состояниями // Вестник педагогического университета.- № 2 (63-1), 2015. С.- 78- 82
2. Ш.Дж Сайдахмадова., М.Я Камилова., Ш.Т Муминова., К.Дж. Бахриев /Гормональная функция плаценты у беременных женщин с эутиреоидным зобом и гипотироксинемией// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. Том IX.- № 3 (31),2019.- С.- 293-299
3. Ш. Дж. Сайдахмадов., М.Я. Камилова., М. А Хакназарова., Н. Г. Рахимов /Профилактика плацентарной недостаточности у беременных женщин с диффузным зобом и гипотироксинемией// Вестник Авиценны.- №4 (21).- 2019г. С.-565- 569
4. Ш.Дж Сайдахмадова, М.Я. Камилова, М.А. Хакназарова /Гистологическая картина плацент женщин с эутиреоидным зобом// Здравоохранение Таджикистана №1, 2020г. С.-52-56

ВЫСТУПЛЕНИЯ ТО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ш.Дж. Сайдахмадова / Частота недонашивания беременности у женщин с йоддефицитными состояниями// Материалы Республиканской научно-практической конференции ГОУ «РМК», Душанбе -2015.- С.- 130-131
2. Ш. Дж. Сайдахмадова, М.Я Камилова., Г.П. Хусаинова /Осложнения беременности и родов у женщин с йоддефицитными состояниями// Материалы Республиканской научно-практической конференции на тему «Наука и молодежь» ГОУ «РМК» Душанбе 2017
1. Ш.Дж. Сайдахмадова, С.Б., Сайдалиева, М.Н. Богодырова /Профилактика йоддефицитных заболеваний для улучшения перинатальных исходов// Материалы Республиканской научно-практической конференции на тему «Достижения медицинской

отрасли Таджикистана за период независимости» ГОУ «РМК»
Душанбе-2018

2. Ш.Дж. Сайдахмадова., М.И. Холова., Д.М. Гулакова., Гадоева Т. Х
/Перинатальные исходы у женщин с диффузным эутиреоидным зобом//
Материалы XI-ой годичной республиканской научно-практической
конференции на тему «Развитие сестринского дела в Таджикистане и
роль современной технологии в медицине» посвященный 28-летию
независимости Республики Таджикистан и годам развития сел, туризма
и народных ремесел. ГОУ «РМК» Душанбе. - 2019

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

1. Ш.Дж. Сайдахмадова /Частота недонашивания беременности у
женщин с йоддефицитными состояниями// Материалы
Республиканской научно-практической конференции ГОУ «РМК»,
Душанбе -2015.- С.- 130-131
2. Ш.Дж. Сайдахмадова /Нарушения маточно- плодово- плацентарного
кровотока у беременных с йоддефицитными состояниями// Материалы
VI съезда акушеров и гинекологов. Душанбе.– 2016, С.- 189-190
3. А.П. Пулатова, С. А. Ходжаева, Н.Х. Хафизова, Ш.А.Нуралиева,
Ш.Дж. Сайдахмадова /Медико - социальные факторы риска развития
дефицита микронутриентов у женщин репродуктивного возраста//
Материалы VI съезда акушеров и гинекологов. Душанбе – 2016, С.-
117-120
4. Ш. Дж. Сайдахмадова, М.Я Камилова., Г.П. Хусаинова /Осложнения
беременности и родов у женщин с йоддефицитными состояниями//
Материалы Республиканской научно-практической конференции ГОУ
«РМК» - 2017, С.-- 134-136
5. Ш.Дж. Сайдахмадова, С.Б., Сайдалиева, М.Н. Богодырова
/Профилактика йоддефицитных заболеваний для улучшения

- перинатальных исходов// Материалы Республиканской научно-практической конференции ГОУ «РМК- 2018, С.- 181- 182
6. Ш.Дж. Сайдахмадова., М.И. Холова., Д.М. Гулакова., Гадоева Т. Х /Перинатальные исходы у женщин с диффузным эутиреоидным зобом// Материалы XI-ой годичной республиканской научно-практической конференции ГОУ «РМК» Душанбе – 2019, С.- 163-165
7. Ш.Дж. Сайдахмадова., З.К. Байматова., Д.М. Гулакова /Гестационные осложнения у женщин с заболеваниями щитовидной железы// Здравоохранение Таджикистана 2020г№3, С.- 114-115