

# Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із артеріальною гіпертензією в умовах йодного дефіциту (Огляд літератури)

**Н.І. Мушак**

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У світі близько 10% жінок страждають від гіпертензивних порушень під час вагітності. Ця група захворювань і патологій включає в себе преєклампсію, еклампсію, гестаційну гіпертензію та хронічну гіпертензію. Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних і досі залишається однією з основних причин передчасних пологів, інвалідизації жінок, материнської смертності, а також дитячої перинатальної захворюваності та смертності як у високорозвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. Також, за даними ВООЗ, патологічні стани, спричинені дефіцитом йоду, посідають третє місце у переліку 38 найпоширеніших неінфекційних захворювань людини. До йододефіцитних захворювань належать збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безплідність, глухота і косокість новонароджених, затримка фізичного, статевого та розумового розвитку дітей, збільшення показників серцево-судинних захворювань тощо. Клінічне значення АГ у вагітних на тлі йодного дефіциту сьогодні розглядають крізь призму впливу цієї патології на стан матері і плода. Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури.

**Ключові слова:** гіпертензивні порушення під час вагітності, артеріальна гіпертензія, йодний дефіцит, вагітність, акушерські та перинатальні ускладнення.

За даними ВООЗ, з артеріальною гіпертензією (АГ) пов'язано 20–33% випадків у структурі материнської смертності [1–7]. Залишаючись однією з основних причин материнської та перинатальної смертності, АГ зумовлює ризик цереброваскулярних катастроф, передчасного відшарування плаценти, поліорганної недостатності, ДВЗ-синдрому, затримки росту плода, недоношеності і дистресу плода. АГ є причиною 25% усіх госпіталізацій вагітних [8–17].

Одним із станів, що супроводжують АГ під час вагітності, є гіпертонічна хвороба (ГХ), або первинна АГ. Це захворювання досить поширене серед жінок дітородного віку. У вагітних розрізняють дві групи станів, що супроводжуються підвищенням артеріального тиску (АТ):

- АГ, що існувала раніше;
- АГ, зумовлена вагітністю.

АГ, що існувала до вагітності, діагностують тоді, коли підвищений АТ (>140/90 мм рт.ст.) реєструють ще до настання вагітності або на терміні гестації до 20 тиж, а гіпертензія утримується і після пологів (понад 42 дні). Виділяють первинну АГ (ГХ) та вторинну (симптоматичну) АГ. Для симптоматичної гіпертензії характерним є те, що вона виникає в молодому віці, має високу стійкість; частіше відмічається діастолічна гіпертензія при незначній клінічній симптоматиці. На відміну від симптоматичних гіпертензій, при ГХ АТ підвищується поступово: спочатку систолічний (САТ), потім діастолічний АТ (ДАТ), рано з'являються скарги на головний біль, запаморочення, часті гіпертонічні

кризи. Українська асоціація кардіологів рекомендує класифікувати АГ з урахуванням ступеня хвороби, її стадії та групи ризику [18–21].

Експерти ВООЗ виділяють три стадії хвороби (залежно від характеру ураження органів-мішеней):

- I стадія – рівень АТ підвищений, але відсутні об'єктивні ознаки органічних змін органів-мішеней.
- II стадія – з'являються ознаки ураження органів-мішеней: гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, ангіопатія судин сітківки ока, енцефалопатія, нефропатія, ангіопатія судин нижніх кінцівок.
- III стадія – фіксується наявність ускладнень ГХ: інфаркт міокарда (серцева недостатність ІА–ІІІ стадії), інсульт, крововиливи та відшарування сітківки ока, ознаки хронічної ниркової недостатності, розширююча аневризма аорти, ангіопатія судин нижніх кінцівок [20].

Вирізняють три групи ризику АГ:

- група звичайного ризику – пацієнтки з АТ нижче 140/90 мм рт.ст., які не мають додаткових факторів ризику;
- група помірного ризику – хворі на АГ 1 та 2 ступенів, які мають не більше двох факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань;
- група високого ризику – особи з підвищенням АТ до 180/110 мм рт.ст. і більше.

Наявність ураження органів-мішеней або супутніх серцево-судинних захворювань свідчить про високий або дуже високий ризик ускладнень [20, 21].

Класифікація АГ у вагітних за рівнем тиску до останнього часу була тотожною такій поза вагітністю. Лише у 2012 році ESC запропонувало замість звичних трьох ступенів АГ використовувати два ступені АГ. Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська асоціація з проблем серця (AHA) оновили клінічні рекомендації з АГ. Основні положення були повідомлені на Науковій сесії Американської асоціації з проблем серця (American Heart Association (AHA) 2017 Scientific Sessions). У новому документі внесено зміну в класифікацію АГ: рівень САТ 130–139 мм рт.ст. і/або ДАТ 80–89 мм рт.ст. тепер класифікується як АГ 1-го ступеня [22].

При вагітності на тлі ГХ часто виникають такі ускладнення, як поєднана преєклампсія (ПЕ), невиношування вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, дистрес, затримка розвитку плода (ЗРП) та його загибель. Поєднана ПЕ є одним із характерних і дуже тяжких ускладнень у вагітних з ГХ. Дуже часто вона розвивається рано, має тяжкий перебіг, погано піддається лікуванню і може бути причиною порушень мозкового кровообігу, крововиливів у ділянці очного дна, гострої та хронічної ниркової недостатності, набряку легень у матері. Саме за тяжкої ПЕ, що виникла рано, спостерігаються здебільшого перед-

часні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тяжкі порушення стану плода і новонародженого [11, 12, 15, 16, 23–26].

Преeklampсія (ПЕ) та йододєфіцитні захворювання (ЙДЗ) зумовлюють порушення адаптаційних можливостей материнського організму, що веде до неадекватного забезпечення потреб плода і є однією з основних причин перинатальних втрат. При неспроможності адаптаційних можливостей материнського організму на тлі ПЕ у поєднанні з ЙДЗ може виникнути синдром поліорганної функціональної недостатності, який посідає одне з основних місць серед причин материнської і перинатальної смертності [26–29, 31].

У структурі акушерської патології частота ПЕ, за даними різних авторів, становить від 1,5% до 25,0%, а в умовах природної нестачі йоду – до 26,0% [32–34]. Преeklampсія – це синдром мультисистемної дисфункції, що виникає під час вагітності, в основі якого є збільшення проникності судинної стінки з подальшим розвитком волемічних та гемодинамічних порушень з ураженням усіх систем материнського організму. Преeklampсія є однією з головних причин материнської і перинатальної смертності. Питома вага ПЕ у структурі ускладнень вагітності коливається від 10,1% до 20,0%, а серед причин материнської смертності становить 21,3%. У структурі причин материнської смертності ПЕ вагітних протягом останніх десяти років посідає в основному 3–4 місце. Перинатальна смертність для даної патології коливається в межах 10–30%, перинатальна захворюваність – від 463% до 780%. Перинатальна захворюваність і смертність при ПЕ зумовлені недоношеністю у 30,0%, дистресом плода у 40,0%, синдромом затримки розвитку плода (СЗРП) у 30,0% [35–42].

Серед основних причин розвитку ПЕ, особливо тяжких форм, провідне місце належить екстрагенітальній патології, зокрема ендокринним захворюванням. ПЕ виникає у 6,0–12,0% здорових вагітних і у 20,0–40,0% вагітних, що мають екстрагенітальну патологію. В останні роки змінилась не лише частота, а й структура екстрагенітальної патології. Все більшого значення набуває ендокринна патологія, у тому числі й порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), насамперед гіпотиреоз, особливо на тлі йододєфіцитних станів, що є причиною розвитку ПЕ, анемії, а також невиношування та появи захворювань у малюків [35, 40, 43–48].

Сьогодні добре відомо, що в патогенезі ПЕ значна роль належить ендотеліальній дисфункції (так звана «гестаційна ендотеліопатія») [49]. Вважається, що системна ендотеліальна дисфункція зумовлює порушення функції нирок, посилення гіпертензії та на її тлі збільшується ризик набряків будь-якої локалізації, у тому числі церебральних. В основі ендотеліальної дисфункції лежить порушення інвазії цитотрофобласту на 12–16 тиж вагітності, внаслідок чого не відбувається міграція клітин цитотрофобласту в стінку спіральних артерій [50–52]. Це спричинює відсутність руйнування м'язового шару артерій і втрати їхньої здатності до скорочення.

У нормі перебіг даних процесів веде до втрати м'язового шару артерій, внаслідок чого відбувається майже чотириразове збільшення діаметра судин, що дозволяє високому матково-плацентарному кровотоку зі швидкістю 700–900 мл/хв в умовах низького тиску проходити через ригідні судини, які не здатні до вазоконстрикції. У разі дисфункції судини не здатні забезпечити постійну об'ємну швидкість кровотоку в міжворсинчастому просторі плаценти, що спричинює ішемію плацентарної тканини [53]. При неповноцінній інвазії цитотрофобласту спіральні артерії не піддаються морфологічним змінам, характерним для вагітності, тобто не відбувається трансформації їхнього м'язового шару [54].

Зазначені морфологічні особливості спіральних судин матки при прогресуванні вагітності призводять до їхнього спазму, зниженню міжворсинчастого кровотоку, розвитку

гіпертензії і гіпоксії. Підтвердженням цьому є дані ультразвукового дослідження, що свідчать про порушення кровотоку у маткових і спіральних артеріях, починаючи з ранніх термінів гестації (8–10 тиж). Гіпоксія, що розвивається у плацентарній тканині, сприяє активізації факторів (молекул клітинної адгезії), що спричинює порушення структури і функції ендотелію.

Зниження перфузії міжворсинчастого простору призводить до циркуляторно-гіпоксичних змін у плаценті і до формування синдрому ішемії-реперфузії. У результаті розвивається ацидоз, що викликає внутрішньоклітинне підвищення концентрації кальцію ( $\text{Ca}^{++}$ ) і пошкодження мітохондрій, що призводить до порушення процесів вільнорадикального окислення, підвищеної продукції супероксидів і вторинних радикалів (перекису водню і пероксинітрата), які зумовлюють розвиток окисного стресу [55–58].

Тканинний ацидоз спричинює порушення вазомоторних центрів і призводить до розвитку генералізованого судинного спазму, що зумовлює гіпоксію тканин, накопичення в них недоокислених продуктів обміну, підвищення осмотичного тиску, посилення гідрофільності тканин. Разом із тим зростання осмотичного тиску зумовлює порушення осморецепторів і посилення секреції антидіуретичного гормону, затримки рідини в організмі внаслідок збільшення каналцевої реабсорбції. При цьому відновлюється осмолярність міжтканинної рідини, однак відбувається наростання набряків [57].

Отже, набряки при ПЕ можна вважати компенсаторно-приспосувальною реакцією, спрямованою на вирівнювання гомеостазу. Гіповолемія та порушення водно-електролітного балансу, до яких приєднуються зміни функції ендотелію судин, ведуть до розладів мікроциркуляції [59]. Стимулюючи систему ренін-ангіотензин, гіповолемія значно посилює секрецію альдостерону наднирниками, що спричинює збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Зазначені зміни гомеостазу супроводжуються затримкою значної кількості рідини і переходом її в тканини, тобто розвитком набряків. Разом з рідиною із судинного русла мігрують білки, особливо дрібнодисперсні фракції – альбуміни, що спричинює розвиток гіпопротеїнемії, яка прискорює процес виходу рідини із судин через зниження онкотичного тиску. У результаті зменшення загального об'єму циркулюючої крові (ОЦК) відбувається її згущення і, як наслідок, сповільнення кровотоку в артеріолах і капілярах.

Капілярний кровотік стає переривчастим, підвищується в'язкість крові, агрегація формених елементів. У результаті зміни їхньої осмотичної резистентності настає лізис еритроцитів із вивільненням кров'яного тромбoplastину і подальшим розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС). Отже, ДВС-синдром замикає коло патофізіологічних зрушень: гіпертензія – гіпоксичний синдром – набряки – гіповолемія – ДВС-синдром – гіпертензія [41, 60].

Дисфункція ендотелію вважається центральною ланкою в розвитку ПЕ. Зміни в ендотелії на ранніх стадіях захворювання призводять до виділення токсичних для ендотелію речовин: ендотеліну та циркулюючого фактора ПЕ, а також до зниження синтезу вазодилаторів, клітинних дезагрегантів (брадикініну, простагліну). З іншого боку, за умов пошкодження ендотелію оголюється м'язово-еластична мембрана судин, що підвищує їхню чутливість до вазоактивних речовин. Пошкодження ендотелію спричинює розвиток змін, що лежать в основі ПЕ, зокрема підвищенню проникності судин та їхньої чутливості до вазоактивних речовин, втраті їхніх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції та створенням умов для генералізованого вазоспазму.

Ендотелію притаманна властивість реагувати на різні гуморальні зміни навколишнього середовища продукцією су-

динорозширюючих (ендотелій релаксуючий фактор, простациклін, ендотеліальний гіперполяризуєчий фактор) та судинозвужуючих (ендотелін, тромбоксан А2, простагландин Н2, ангіотензин ІІ) факторів, баланс яких визначає тонус гладком'язових клітин і є досить важливим у регулюванні АТ. Ендотелій контролює АТ, зворотний тиск, що створюється м'язовим шаром судин.

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при ПЕ. На I етапі виникає недостатня перфузія плаценти та порушується розвиток плаценти, на II етапі розвивається пізня ендотеліальна дисфункція, що і призводить до клінічного синдрому ПЕ [50, 61–65].

Вважають, що порушення ремоделювання спіральних артерій може розглядатися як дефект, але не обов'язково первинний, що спричинює розвиток гестозу (зокрема ПЕ) [51, 66]. Порушення інвазії цитотрофобласта у спіральні артерії при легкому (ПЕЛ) і середньому ступенях прееклампсії (ПЕС) супроводжується тільки у 40,0–50,0% вагітностей; при важкому ступені прееклампсії (ПЕТ) – у 71,0–75,0%. При цьому у 13,0–20,0% вагітних без ПЕ також спостерігається неповноцінність інвазії цитотрофобласта [50]. Нещодавні дослідження свідчать, що такі дефекти не є специфічними для ПЕ [67], вони можуть спостерігатися і при відшаруванні плаценти, передчасному розриві плодових оболонок та при внутрішньоутробній загибелі плода. Це свідчить про те, що аномальна реконструкція спіральних артерій може бути важливим чинником для аномальної плацентарної дисфункції, але не є специфічним для ПЕ [67].

При ПЕ порушення обмінних процесів у плаценті призводить до дисбалансу між різними факторами регенерації судин (ангіогенезу). Дисбаланс ангіогенних і ростових факторів у ділянці матково-плацентарного бар'єру та дисбаланс цих факторів у крові вагітної спричинює розвиток АГ та протеїнурії. Процеси, що провокують розвиток ПЕ, починаються у I триместрі вагітності, однак клінічні симптоми захворювання з'являються у II–III триместрах гестації. При фізіологічній вагітності процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і перекисного окиснення білків закономірно інтенсифікуються наприкінці вагітності, ближче до пологів, а при ПЕ дані процеси активізуються на ранній, доклінічний стадії, інтенсивно зростаючи пропорційно тяжкості процесу і досягаючи максимальних значень при важких формах ПЕ.

При зіставленні показників ПОЛ і білків при ПЕ виявлено, що процеси окиснювальної модифікації білків більш виражені, ніж ПОЛ. Це призводить до структурної дезорганізації клітинної мембрани, денатурації білків. Перекисні сполуки високої електрофільності здатні викликати окислювальну модифікацію різних біосубстратів [68–72].

Особливо дані процеси активізуються на тлі гіпотиреозу. При гіпотиреозі окиснювальний стрес є наслідком збільшення кількості вільних радикалів із зниженням потужності антиоксидантного захисту. Фермент тіреопероксидаза окислює йодид, у присутності перекисно водню ( $H_2O_2$ ) за допомогою NADPH як коферменту. Якщо функція ЦЗ субкомпенсована і не відбувається дейодування гормонів ЩЗ, вона стає основним місцем продукування  $H_2O_2$ . Даний каскад активується у результаті підвищеного рівня ТТГ, тим самим збільшуючи утворення  $H_2O_2$ , виснажуючи захисні механізми, зокрема глутатіонпероксидазу, та знижуючи синтез Т3 і Т4 з подальшим підвищенням рівня ТТГ і погіршенням функціонування ЩЗ [73].

Підвищення концентрації біомаркерів оксидативного стресу відбувається при зниженні концентрації антиоксидантів, таких, як вітаміни С і Е у сироватці крові і тканинах у жінок на тлі ПЕ. Антиоксиданти відіграють важливу роль у підтримці клітинної функції у разі нормальної вагітності і діють шляхом інгібування перекисного окиснення, тим самим захищаючи ферменти і білки [74, 75].

Деякі автори вважають [76], що в механізмі розвитку ПЕ важливу роль відіграє підвищений синтез цитокінів, які пов'язані з дисфункцією ендотелію. Імунна дезадаптація може бути причиною розвитку ПЕ [77]. Встановлено, що ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) відіграють важливу роль у детоксикаційній активності плазми. Підвищений рівень вільних жирних кислот, нагромадження тригліцеридів клітинами ендотелію може бути фактором, що спричинює формування системного ендотоксикозу [78]. Важлива роль у розвитку ПЕ відводиться плацентарним антиангіогенним факторам, які, потрапляючи в материнський кровотік, спричиняють порушення функцій ендотелію, що зумовлює гіпертензію, протеїнурію та інші системні прояви розвитку ПЕ [79].

Доведено, що ПЕ є однією з основних причин виникнення плацентарної дисфункції (ПД), частота якої коливається від 26,8% до 37,2%. Перинатальна смертність при хронічній ПД сягає майже 60,0%. Особливістю перебігу вагітності на тлі ПЕ є ранній розвиток ПД, ступінь якої залежить від вираженості ПЕ. У більшості випадків при поєднанні тяжких форм ПЕ з ПД з'являються показання до дострокового переривання вагітності. Ранній початок ПЕ – до 32–34 тиж гестації і наявність ознак ПД служать критеріями для прогнозування тяжкої ПЕ [80–82].

Нормальний розвиток плода в багатьох випадках залежить від стабільності матково-плацентарного й плодового кровотоку. Порушення кровотоку в маткових артеріях підвищує ризик розвитку ПД у 6–7 разів. У вагітних із ПЕ і ПД, починаючи з 20–21 тиж, спостерігається вірогідне підвищення індексів судинного опору в маткових і спіральних артеріях. Найбільше підвищення периферійної судинної резистентності відбувається у 16–19 тиж вагітності, особливо в спіральних артеріях.

За останні 30 років зросла частота СЗРП при ПЕ з 55,0% до 67,0%, в основному внаслідок збільшення тяжких форм ПЕ та ПД. Одним із способів припинення несприятливого впливу тяжкої ПЕ на стан матері та плода є передчасне розродження, однак це не вирішує дану проблему, оскільки термін вагітності при пологах визначає не тільки найближчі, але й віддалені результати розвитку дитини. Недоношеність і мала маса тіла для гестаційного віку пов'язані з підвищеним ризиком неонатальних ускладнень, у тому числі респіраторного дистресу плода, гіпоглікемії, судом, внутрішньочерепних крововиливів і тривалої госпіталізації. У довгостроковій перспективі недоношені діти залишаються у групі підвищеного ризику затримки розвитку нервової системи, ожиріння, інсулін-резистентності та серцево-судинних захворювань.

Недооцінювання ступеня тяжкості ПЕ, а отже, неадекватне лікування і запізніле розродження є провідними причинами материнської смертності. Це пов'язано з частою розбіжністю наявних клініко-лабораторних та інструментальних даних з істинною тяжкістю патологічних змін у системі мати–плацента–плід, коли на тлі клінічно легкої або середньої тяжкості ПЕ раптово розвиваються такі тяжкі ускладнення, як еклампсія, передчасне відшарування плаценти, поліорганна недостатність [83–87].

Раніше виділяли три ступеня тяжкості гіпертензії: легкий, середній і важкий. Згідно з новими рекомендаціями ESC-2011, вперше почали класифікувати легкий (140–159/90–109 мм рт.ст.) і важкий (>160/110 мм рт.ст.) ступені АГ. До недавнього часу, згідно з рекомендаціями Американського коледжу акушерів-гінекологів, вважалося, що для оцінювання ступеня тяжкості ПЕ слід використовувати тільки рівень ДАТ. Але, починаючи з 2007 року, у рекомендаціях ESH було запропоновано оцінювати систолічний та діастолічний компоненти АТ, що й зазначено в

уніфікованому клінічному протоколі «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.) [88].

Відомо, що «класична тріада Цангемейстера» (набряки, протеїнурія, АГ) діагностують тільки у 50,0–60,0% випадків. Досить часто ПЕ характеризується атиповим, «стергим» перебігом із моносимптомною клінікою [89]. Вплив вагітності на рівень АТ має фазний характер. Починаючи з кінця I триместра (8–12 тиж) знижується ДАТ, у II триместрі (13–26 тиж) до цієї тенденції приєднується і САТ, досягаючи рівня приблизно на 15 мм рт.ст. нижче до вагітності (феномен гіпотензивної дії вагітності, який маскує АГ). Така динаміка характерна як для нормотоніків, так і для пацієнтів із гіпертензією. У III триместрі (33–40 тиж) АТ повертається до вихідного рівня або може навіть перевищувати його, що не розглядається як патологія, якщо не досягнуті значення САТ 140 мм рт.ст. та/або ДАТ 90 мм рт.ст. [90].

У світовій клінічній практиці консенсусна позиція щодо порогового значення ДАТ  $\geq 110$  мм рт.ст. як маркера тяжкої гіпертензії за останні роки не змінилась. Однак існують певні розбіжності відносно того, яке значення САТ слід вважати граничним для діагностики тяжкої гіпертензії. Так, Британська королівська колегія акушерів-гінекологів (2006 р.) пропонує діагностувати тяжку гіпертензію при значенні САТ  $\geq 170$  мм рт.ст., тоді як Американська (2002 р.) та Канадська (2008 р.) клінічна настанова рекомендують орієнтуватися на показник САТ  $\geq 160$  мм рт.ст.

Результати низки досліджень продемонстрували, що САТ  $\geq 160$  мм рт.ст. асоціюється з підвищенням ризиком інсульту під час вагітності. Рекомендації стосовно частоти повторних вимірювань АТ у разі виявлення тяжкої гіпертензії вирізняються в різних країнах. Так, Канадське товариство акушерів-гінекологів для підтвердження діагнозу «тяжка гіпертензія» рекомендує проводити повторне вимірювання АТ через 15 хв. Британські колеги створили такий стандарт при виявленні тяжкої гіпертензії: АТ має вимірюватися кожні 15 хв до стабілізації стану, а потім кожні 30 хв на початку моніторингу. Якщо обрано подальше консервативне ведення, стан жінки стабільний і не має симптомів, контроль АТ слід проводити кожні 4 год. Американська колегія акушерів-гінекологів у разі виявлення тяжкої гіпертензії запропонувала використовувати проміжок у 6 год між вимірюваннями для підтвердження діагнозу. Пацієнтка при цьому повинна перебувати на ліжковому режимі. У клінічному протоколі МОЗ України проведення повторних вимірювань для підтвердження тяжкої гіпертензії не рекомендується [91–94].

Протеїнурія при ПЕ являє собою клубочковий ендотеліоз. Подоцити утворюють щільну діафрагму, яка має вирішальне значення для підтримки розмір-селективного характеру клубочкової фільтрації у нирках, а зміни в подоцитах, як правило, пов'язані з протеїнурією при ПЕ. Це означає, що подоцити є важливою частиною втрати фільтраційної здатності нирок при ПЕ [95]. Визначення кількості білка у добовій порції сечі, як і раніше, вважають золотим стандартом діагностики протеїнурії. Вважається, що верхня межа норми становить 0,3 г у сечі, яка зібрана протягом 24 год [91, 92]. Збільшення проникності судинної стінки і екстравазація рідини та набряки є одним із проявів гестаційної ендотеліопатії. Близько 60,0% жінок під час вагітності констатують набряки, що служать одним із діагностичних критеріїв ПЕ різного ступеня. Проте деякі дослідження продемонстрували, що навіть набряки обличчя не є чутливими та специфічними маркерами ПЕ [96]. Крім того, вірогідного зв'язку набряків та надлишкового збільшення маси тіла жінки з підвищенням рівня перинатальної смертності не було знайдено [94].

До появи клінічних ознак на ранніх стадіях ПЕ спостерігається гіперкоагуляція периферійної крові. Але кількість тромбоцитів зменшується за 2 тиж до клінічних проявів ПЕ – менше ніж  $180 \times 10^9$ /л. Зниження кількості тромбоцитів пов'язане з погіршенням захворювання і є фактором ризику для матері. Однак доти, поки число тромбоцитів не буде нижче  $100 \times 10^9$ /л, коагуляція не порушується. Рівень сечової кислоти підвищується за 2–3 тиж до появи білка у сечі ( $N = 320$  мкмоль/л), зниження показників фібриногену – на 20,0% від початкового рівня, підвищення Ht та Hb у динаміці – на 15,0–20,0%, зменшення рівня загального білка крові до 70 г/л та вмісту альбуміну менше ніж 50,0% – загроза виникнення ПЕ. Чим важчий ступінь ПЕ, тим більше виражені гіпопротеїнемія та диспротеїнемія. При важких формах ПЕ спостерігається гіпопротеїнемія до 60 г/л і менше, зменшується кількість альбумінів, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – 0,5 і нижче [97, 98].

Вагітні з АГ під час першої вагітності перебувають у групі підвищеного ризику розвитку цього стану при наступній вагітності. Чим раніше виникає АГ у період першої вагітності, тим вищий ризик рецидиву. Жінки, в яких розвинулася гестаційна АГ або ПЕ, перебувають у групі ризику виникнення АГ або гострого порушення мозкового кровообігу у старшому віці, а також ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), венозних тромбозів, ниркової недостатності, гіпотиреозу, цукрового діабету 2-го типу [99].

За даними дослідників штату Пенсільванія ПЕ може спричинювати постійні зміни у кровоносних судинах жінок, які піддаються впливу захворювання під час вагітності, підвищуючи ризик серцево-судинних захворювань протягом усього життя. Проблема ведення ПЕ на тлі патології ЩЗ, яка супроводжується порушенням її функції, значно погіршують акушерські і перинатальні наслідки розродження. Гормональні зв'язки між функцією ЩЗ у матері і плода впливають на формування і функціонування ФПК як при фізіологічному розвитку вагітності, так і у разі патології. Сама вагітність суттєво впливає на функцію ЩЗ і при нестачі йоду призводить до зривів компенсаторних процесів та виникнення гестаційного гіпотиреозу [100–105].

Відомо, що розвиток ЩЗ у плода відбувається на 4–5 тиж вагітності. Перші ознаки гормональної активності ЩЗ з'являються у 6–8 тиж, у 9–11 тиж вже є ознаки секреторної зрілості залози, відбувається процес диференціювання епітелію, утворюються перші поодинокі фолікули, число яких зростає на 10–11 тиж, коли з'являються перші ознаки секреції. На 10–12 тиж ЩЗ плода набуває здатності накопичувати йод і синтезувати йодтироніни. На 16–17 тиж фетальна ЩЗ повністю диференційована. На термінах 18–24 тиж і 33–35 тиж вагітності функція фетальної ЩЗ знижується, у 36–40 тижнів по всій ЩЗ спостерігаються ознаки гіпофункції.

Усе це свідчить, що в антенатальний період онтогенезу відбувається повне формування гістологічної і цитологічної структури ЩЗ у плода. Фетоплацентарний бар'єр непроникний для гормонів ЩЗ і ТТГ, що робить фетальну гіпофізарно-тиреоїдну систему автономною. Однак доведено принаймні часткове перенесення через плаценту гормонів материнської ЩЗ, які найбільш значущі на ранніх стадіях ембріогенезу. Саме дисбалансу тиреоїдних гормонів матері під час вагітності відводиться провідна роль у порушенні психоневрологічного розвитку дітей.

Активність фетальної ЩЗ цілком залежить від надходження йоду з материнського організму, яка може змінюватися при акушерській патології, зокрема у разі ПЕ. Зміна рівнів гормонів матері і плода відбуваються незалежно



один від одного. Концентрація fT4 у плода у II триместрі вагітності вище, ніж у матері, а fT3 – нижче. Вміст реверсивного біологічно інертного T3 у плода вища, ніж у матері. Активний трансфер материнського тироксину до плода відбувається з ранніх термінів вагітності, рецептори до тироксину в головному мозку плода визначаються вже у 8 тиж, тому навіть помірний дефіцит материнських йодтиронінів у I триместрі вагітності може призвести до ураження ЦНС у малюків, що проявляється потім зниженням когнітивних функцій і затримкою психоневрологічного розвитку [106–109, 139].

Під час пологів вміст ТТГ у крові матері підвищується у 10 разів порівняно з нормою одночасно із зростанням рівня цього гормону у крові плода. Це свідчить або про те, що під час пологів ТТГ проходить через плаценту і надходить до плода, або про те, що самі пологи здатні стимулювати викид ТТГ гіпофізом плода. Гормони ЩЗ матері відіграють важливу роль протягом усього гестаційного періоду. Вони стимулюють функцію жовтого тіла, що важливо для підтримки вагітності на ранніх термінах. Взаємодію гіпофізарно-тиреоїдної і фетоплацентарної систем розглядають з позицій їхнього синергічного взаємовпливу, спрямованого на максимальне забезпечення фізіологічного розвитку плода. Проте формування їхньої взаємодії під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів ризику створює передумови для розвитку патологічного процесу, наслідком якого є порушення функціонального стану ЩЗ, ПД з відповідними перинатальними ускладненнями. Функціональна активність ЩЗ вагітних, формування фетоплацентарних розладів у матері та перинатальних ускладнень у малюка перебувають у прямій залежності від адекватної забезпеченості жінки йодом протягом усієї вагітності [110, 111].

У вагітних із субклінічним гіпотиреозом на тлі ПЕ частіше спостерігається передчасне старіння плаценти, що проявляється підвищеною ехогенністю окремих ділянок, тканина плаценти має дрібнозернисту структуру з помірною звукопровідністю і потовщеною нечіткою базальною мембраною [103]. При огляді материнської поверхні плаценти відзначають її сірувато-рожевий колір, жорсткуватість зі згустками крові і нерівномірними за величиною та формою котиледонами. Плацентарна тканина губчаста, нерівномірного кровонаповнення. Плодова поверхня має виражений судинний малюнок. Пупковий канатик дещо стоншений, діаметром до 1,5 см, переважно центрального прикріплення. Плацентарно-плодовий коефіцієнт становить 0,17 [112].

При органометричному аналізі плацент виявлено [113], що у породіль з гіпотиреозом, діагностованим після 32 тиж вагітності, є тенденція до збільшення розмірів і маси плаценти порівняно з жінками, у яких він був виявлений до 12 тиж вагітності, і які отримували його корекцію протягом усієї вагітності, що може бути пояснене компенсаторною реакцією. Для жінок із субклінічним гіпотиреозом як і при ПЕ характерний розвиток ПД і дистресу плода внаслідок ангіопатії і недостатнього розвитку термінальних ворсин, дистрофії позаворсинчастих структур хоріона, відкладання фібриноїду і солей кальцію на базальній та хоріальній пластинках [103]. Характерною особливістю неворсинчастих структур плаценти є посилення ознак дистрофії і загибелі цитотрофобласту в септах, клітинних острівцях і базальній пластинці внаслідок масивного фіброзування та відкладання смуг фібриноїду як на базальній, так і на хоріальній пластинках [114]. У цілому ці зміни відображають компенсаторно-приспосувальні реакції на гормональні, окисно-відновні та імунні порушення при субклінічному гіпотиреозі та ПЕ.

Разом із тим, у частини жінок спостерігається значний розвиток патологічних змін плаценти: загибель клітин периферійного цитотрофобласту, кальцинози у базальній пластинці, утворення об'ємного міжворсинчастого фібриноїду, що свідчить про дистрофічні процеси у плаценті. Саме у таких жінок виявлено більшу частоту ПЕ, анемії, загрози передчасного переривання вагітності та гіпоксії плода [115–117].

У період гестації посилюється функція ЩЗ, адже в гестаційний період гормональні потреби збільшуються, тоді як постачання йодом материнської залози знижується. Гіпотиреоз загрожує викиднями, передчасними пологам, ПЕ, ПД, ЗРП та дистресом плода, післяпологовим тиреоїдитом у матері, а також зниженням інтелектуального потенціалу народжених дітей. Діти від матерів з гіпотиреозом частіше народжуються у стані асфіксії, з проявами ЗРП, порушеннями процесів грудного вигодовування та подальшого ослаблення імунітету [118–120].

Причиною розвитку симптомів гіпофункції ЩЗ можуть бути як порушення метаболізму тиреоїдних гормонів, так і недостатнє їхнє утворення при дефіциті йоду. Хоч і помірно, але тривале зниження концентрації гормонів ЩЗ, що є характерним для субклінічного гіпотиреозу, спричинює появу глибоких функціональних порушень з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної та інших систем, викликає розвиток дистрофії і своєрідного набряку в різних органах і тканинах. Патогенез гіпотиреозу визначається дефіцитом ТГ, що, як відомо, мають широкий спектр впливу на фізіологічні та метаболічні процеси організму. Як наслідок, пригнічуються усі види обміну, утилізації кисню тканинами, гальмуються окисні реакції, знижується активність різних ферментних структур, погіршується газообмін та основний обмін, що проявляється важкими порушеннями у діяльності нервової, серцево-судинної, ендокринної, травної та інших систем [116–123].

Механізм гіпотиреозу у жінок із ПЕ є недостатньо вивчений, але зміни функції ЩЗ під час вагітності свідчать про тісний взаємозв'язок циркулюючих гормонів ЩЗ, які тісно пов'язані з рівнем естрогенів. Відомо, що на тлі порушення функції ЩЗ виникає недостаття інвазії трофобласту, неповноцінна плацентація, ішемія плаценти та гіпоксія, яка вважається основною причиною ендотеліопатії та розвитку ПЕ. За даними літератури, гіпоксія сприяє надлишковому накопиченню продуктів ПОЛ (МДА та ДК) [124–126].

Одночасно спостерігається дисбаланс системи антиоксидантного захисту, що спричинює зниження активності антиоксидантних і антиперекисних ферментів. Підвищені рівні ліпідних пероксидів за нормальної вагітності зумовлює значне зростання активності антиперекисних ферментів. Однак існують суперечливі думки про механізм та клінічне значення низьких концентрацій гормонів ЩЗ особливо при ПЕ, які пов'язані із зниженням концентрації білків плазми та підвищенням рівня ендотеліну, його механізм у жінок із ПЕ не дуже добре зрозумілий на тлі йододефіциту. Доведено, що у породіль із первинним гіпотиреозом, порівняно із здоровими, частіше розвивалася ПЕ (відносний ризик – ВР) 1,47; 99% довірчий інтервал (ДІ: 1,20–1,81), ПЕ у поєднанні з АГ (ВР 2,25; 95% ДІ: 1,53–3,29), у них частіше відзначалися передчасні пологи (ВР 1,34; 99% ДІ: 1,17–1,53) і потреба у індукуванні пологів (ВР 1,15; 99% ДІ: 1,04–1,66), проведення кесарева розтину (ВР 1,13; 95% ДІ: 1,11–1,54); після мимовільно початку пологів (ВР 1,38; 99% ДІ: 1,14–1,66). Крім того, їм значно частіше була потрібна інтенсивна терапія (ВР 2,08; 99% ДІ: 1,04–4,15) [127–129].

Наявність гіпофункції ЩЗ на ранніх термінах вагітності асоційована з високою ймовірністю розвитку

ПЕ, збільшенням ризику перинатальної смерті порівняно з нормальною функцією ЩЗ [156]. Наявність антитіл до тканини ЩЗ асоціювалася з високим ризиком порушень репродуктивної функції; невиношування вагітності, повторних абортів і передчасних пологів; виникненням у післяпологовий період тиреоїдиту у матері порівняно з таким за відсутності антитіл до ЩЗ.

Вагітні із субклінічним гіпотиреозом або наявністю антитіл до ЩЗ мають високий ризик розвитку ускладнень, зокрема ПЕ, перинатальної смертності та невиношування вагітності. Навіть незначне зниження рівня тиреоїдних гормонів у вагітної супроводжується патологічними змінами у всіх ланках обміну речовин, мікроциркуляції, судинному тону, імунному і гормональному гомеостазі. Як відомо, гормони ЩЗ є центральним регулятором обміну речовин і гемодинаміки. При мінімальній тиреоїдній дисфункції підвищена потреба у гормонах ЩЗ супроводжується зниженням рівня fT4 у крові вагітної. Незначне зниження рівня fT4 під час вагітності супроводжується компенсаторним посиленням процесів периферійного дейодування і підвищенням рівня fT3 у крові вагітної. Посилення периферійного дейодування у вагітної не може адекватно забезпечити потребу плода у гормонах ЩЗ: у тканинах плода простежується значне зниження рівня тиреоїдних гормонів, що спричинює порушення функціональної активності ЩЗ новонароджених [130–132].

Периферійний метаболізм ТГ також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодиназу 2-го типу – селенозалежні ферменти, що здійснюють перетворення Т4 на Т3, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормону. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, що трансформують Т4 у реверсивний Т3 (рТ3), а також Т3 у Т2 (дийодтирозин), тобто перетворюють тиреоїдні гормони на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування тиреоїдних гормонів матері, що забезпечує плід додатковою кількістю йоду.

З огляду на це, а також на підвищення ниркового кліренсу йоду, материнський організм, особливо в регіонах із нестачею йоду, потребує додаткового надходження цього мікроелементу [133, 134]. Нестача тиреоїдних гормонів в організмі зумовлює функціональні та морфологічні зміни в органах і системах, що дає можливість передбачити їхню роль у розвитку ПД при субклінічному гіпотиреозі.

Додатковими факторами розвитку ПД та дистресу плода при субклінічному гіпотиреозі є порушення реактивності у системі крові, зміни центральної та периферійної гемодинаміки, імунної системи організму, а також посилення ПОЛ та білків на тлі зниження антиоксидантної системи захисту [116]. ПД при гіпотиреозі розвивається, за даними авторів, у 70,0% випадків [135]. Патогенетичні механізми цієї патології закладаються вже на ранніх термінах вагітності.

Прогнозування та профілактика хронічної ПД сьогодні базується на концепції виділення груп високого ризику, а саме: роль екстрагенітальних захворювань із гіпертензійним синдромом і порушеннями жирового обміну [109]. Рівень загального Т3 і Т4 є нижчими, а ТТГ збільшується у жінок із ПЕ у III триместрі вагітності [116, 128]. Більш високі рівні Т4 поряд із низькими рівнями Т3 і fT4 спостерігалися при ПЕ [162], рівень Т3 значною мірою пов'язаний із зниженням плазмової концентрації альбуміну у жінок із ПЕ [127].

Було висловлено припущення, що зниження концентрації у сироватці крові гормонів ЩЗ при ПЕ може бути пов'язано з втратою білка, особливо тироксинзв'язувального глобуліну (ТЗГ) і білка гормонів у сечі [137]. Ендотеліальна дисфункція клітини відіграє важливу роль у патогенезі ПЕ. Зниження гормонів ЩЗ у сироватці крові матері корелює з тяжкістю ПЕ або еклампсії і високим рівнем ендотеліну [128].

Вагому роль у даних процесах відіграє оксид азоту. Оксид азоту, звільнений з ендотеліальних клітин, регулює секрецію гормонів ЩЗ шляхом модуляції регіонарного кровотоку. Дослідження на тваринах довели, що вивільнення оксиду азоту змінюється при гіпотиреозі [136]. Зниження концентрації у сироватці крові ТЗГ, Т3 і Т4 також може бути наслідком недостатнього вироблення естрогену плацентою через ПД у жінок із ПЕ. Концентрація Т4 не пов'язана з альбуміном плазми. Зниження гормонів ЩЗ із супутнім збільшенням рівня ТТГ корелює з тяжкістю ПЕ [127]. Низькі рівні Т3 і Т4 поряд із високим титром ТТГ спостерігалися на пізньому етапі розвитку ПЕ. Концентрації Т4 і Т3 при ПЕ та еклампсії жінок позитивно корелює з масою тіла при народженні дітей [128, 137].

Спостерігається негативна кореляція між масою немовлят при народженні і рівня ТТГ у пацієток із ПЕ [127]. Статистично значуща більша кількість випадків ПЕ (76,7%) спостерігалася у вагітних з аномально високим рівнем ТТГ. Захворювання ЩЗ самі по собі є чинником, що призводить до розвитку ПЕ [138]. Якщо рівень ТТГ більше 5 мМО/мл, тобто у 4,8 разу, зростає ризик розвитку ПЕ. Рівень ТТГ протягом I триместру вагітності значно нижчий внаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), що виробляється плацентою. Оскільки продукція ХГЛ є максимальною на 9–11-у тижні гестації, а потім поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі у I триместрі і зростають наприкінці вагітності. Відповідно рівень Т4 зазвичай найвищий у I триместрі та знижується на пізньому терміні вагітності. Вагітність може спричинювати порушення функції ЩЗ. Найбільш частим проявом синдрому еутиреоїдного хворого є низький Т3 (низький рівень Т3 у присутності нормального ТТГ і Т4). Середній рівень ТТГ був значно збільшений без супутнього збільшення fT3 і fT4 при ПЕ порівняно з нормальною вагітністю. Автори припустили, що аномальні рівні ТТГ можуть бути пов'язані з ризиком виникнення ПЕ [139–141].

ТГ справляють істотний вплив на гемодинамічні параметри організму, зокрема, йДЗ можуть спричинити спазм гладких м'язів у системних і ниркових судинах, що призводить до підвищення ДАТ, периферійного судинного опору і зниження тканинної перфузії. Дисфункція ЩЗ може бути пов'язана з протеїнурією, яка, як відомо, зумовлює підвищене виділення Т4 і ТЗГ. Рідко були зареєстровані випадки протеїнурії, що призводить до втрат ТЗГ і Т4, що не може бути компенсоване організмом. М.Т. Sahu та співавтори (2010) виявили позитивний взаємозв'язок між явним і субклінічним гіпотиреозом і значний несприятливий вплив на здоров'я плода і матері, у тому числі розвиток гіпертонії, ЗРП і антенатальної загибелі плода. А.Ж. Wolfberg та співавтори (2005) також засвідчили, що вагітні з гіпотиреозом, можуть піддаватися підвищеному ризику розвитку ПЕ навіть після лікування [143–151].

У вагітних із ПЕ спостерігається збільшення рівня ТТГ і зниження вільного і загального рівня Т4 і Т3. Дослідження рівні ТГ у сироватці крові, ціломісній і амніотичній рідині здорових жінок, що перервали вагітність, а також у сироватці крові їхніх плодів показали, що зниження рівня fT4 у вагітних (навіть якщо воно відбувається у межах допустимих значень) може спричинити зниження рівня fT4 у ціломісній рідині і в сироватці крові плода, тобто зумовити гіпотироксинемію плода, що може несприятливо позначитися на нормальному розвитку його органів і систем, у першу чергу головного мозку.

Дані, підтвержені в експериментальному дослідженні, виконаному R. Lavado та співавторами (2001), показали, що у мишей у фетальному періоді гіпотироксинемія розвивається навіть якщо у вагітної на тлі зниженого рівня fT4 зберігається нормальний рівень T3, що підкреслює значимість підтримки у вагітних нормального рівня fT4.

Дослідженнями встановлено, що легкий гіпотиреоз трапляється при протеїнуричній ПЕ, де концентрація T3 відображає тяжкість ПЕ. Ця думка підтверджується тим фактом, що рівень протеїнурії почав знижуватися з нормалізацією рівня ТТГ до припинення самої вагітності. Для лікування ПЕ на тлі гіпотиреозу, важливо досягти еутиреоїдного стану (що визначається нормальним рівнем ТТГ). Встановлено, що у жінок із позитивними анти-ТПО існує тенденція до більш високої поширеності гестаційної гіпертензії та перинатальних втрат, особливо загибелі плода. Встановили позитивний кореляційний зв'язок між анти-ТПО і анти-ТТГ і ПЕ [137, 152–160].

Сьогодні не існує ефективного препарату для лікування ПЕ. Отже, її профілактика є дуже важливою. ПЕ асоціюється з дефіцитом внутрішньосудинної продукції простагліну і надлишковою продукцією тромбоксану, який має судинозвужувальну дію і є стимулятором агрегації тромбоцитів. Застосовують антитромбоцитарні агенти, в основному аспірин (АСК), у ранніх термінах вагітності з метою профілактики розвитку ПЕ. Низька доза АСК – препарат, який знижує продукцію тромбоксану без зменшення виробництва простагліну, запобігаючи звуженню кровоносних судин і порушенню згортання крові, які характерні для ПЕ. Доза коливається від 60–150 мг на день від 12 до 26 тиж вагітності в різних дослідженнях. Дослідження показало, що лікування АСК сприяє значному зниженню ПЕ у пацієток із порушеним кровотоком у МА [161–165].

Важливе значення має ведення вагітних із ПЕ на тлі гіпотиреозу. Доведено, що при веденні вагітних необхідно визначати як рівень ТТГ, так і рівень fT4, враховувати той факт, що рівень ТТГ у перші 2 тиж вагітності може бути знижений у 25,0–30,0% вагітних, що не є патологією. У III триместрі фізіологічної гестації може визначатися низько-нормальний або знижений рівень fT4 при нормальному рівні ТТГ [166].

Вагітність – це період найбільшого ризику формування ЙДЗ. Вже на етапі її планування жінкам доцільно призначати індивідуальну йодну профілактику фізіологічними дозами йоду (200 мкг на день) у вигляді точно дозованих лікарських препаратів. Йодну профілактику необхідно продовжувати протягом усього періоду вагітності і грудного вигодовування. Відомо, що при нестачі йоду під час вагітності посилює активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка при фізіологічному перебігу вагітності стабілізується у III триместрі вагітності завдяки підвищенню потенційної властивості антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). У той самий час, у вагітних із субклінічним гіпотиреозом та ПЕ диспропорція в системі ПОЛ/АОСЗ ще більше посилюється, що вимагає активної медикаментозної корекції. Якщо вагітність виявлена у жінки з компенсованим гіпотиреозом, то доза тироксину повинна бути збільшена відповідно до збільшеної потреби в ньому. У випадку, коли гіпотиреоз (як маніфестний, так і субклінічний) виявлений під час вагітності, слід негайно призначати жінкам повну замісну дозу препарату [109, 167, 168].

За рекомендацією ВООЗ, вагітні, особливо ті, які мешкають у йододефіцитних регіонах, мають протягом усієї вагітності додатково приймати таблетовані препарати йоду. Для вагітних його потреба становить у середньому 250 мкг на добу. Безпечний рівень вживання йоду для жи-

телів більшості регіонів світу – до 1000 мкг на добу сумарно. Враховуючи те, що в Україні дорослі фактично отримують йоду тільки 50–80 мкг на добу, оптимальна доза для вагітних становить 200 мкг оригінальних таблеток йодиду калію, які вживають щодня одноразово після їди у зручний час. Препарат рекомендований до застосування протягом усієї вагітності, періоду грудного вигодовування і за рік до запланованого запліднення. При цьому бажано здійснювати періодичний (кожні 4–6 міс) контроль тиреоїдних показників (ТТГ і тиреоглобуліну, іноді АТПО). На 4 міс внутрішньоутробного розвитку у плода починає функціонувати власна ЩЗ, яка активно поглинає спожитий матір'ю йод і синтезує необхідну організму кількість тиреоїдних гормонів. Тому ефективність їхнього синтезу залежить від щоденного надходження йоду до материнського організму [169, 170].

Під час I триместра вагітності материнські гормони ЩЗ проникають крізь плаценту. До розвитку власної функціонуючої ЩЗ вони – основне джерело цих важливих гормонів для плода і можуть становити 20–40% у його крові при народженні. У кожній жінки, яка планує вагітність, стає на облік з приводу вагітності, у якій діагностовано безплідність, яка планує екстракорпоральне запліднення, стався викидень, слід з'ясувати рівні глюкози плазми крові і ТТГ. У 80–90% жінок в Україні виявляють підвищену концентрацію тиреоглобуліну ( $\geq 10$  нг/мл), що свідчить про значну поширеність йодного дефіциту та пов'язаних з ним ризиків.

Основним принципом лікування вагітних, хворих на гіпотиреоз, є замісна терапія при зниженні функції ЩЗ. Для цього призначають L-тироксин. Препарати тироксину є препаратами вибору для замісної терапії гіпотиреозу. Левотироксин представляє собою синтетичний тироксин (його натрієва сіль), який повністю ідентичний тироксину, що продукується ЩЗ. Добре всмоктується у травному тракті, причому за наявності гіпотиреозу його всмоктування не порушується. Дозу левотироксину розраховують на масу тіла пацієнтки: 1,6 мкг на 1 кг маси тіла плюс 50–75 мкг або 2,3 мкг на 1 кг маси тіла на добу. Контроль адекватності терапії здійснюють за рівнем ТТГ і fT4, які рекомендують досліджувати кожні 10–12 тиж. Метою лікування є підтримка низьконормального рівня ТТГ і високо-нормального рівня fT4.

Також для лікування гіпотиреозу можуть використовувати 30 мкг ліотироніну, 120 мкг левотироксину, починаючи з 0,5–1 таблетки на добу, збільшуючи з інтервалами в 2–4 дні до підтримувальної дози 1–2 таблетки. Ліотиронін призначають спочатку по 10–20 мкг/добу, згодом призначають підтримувальну дозу 25–50 мкг на добу. Ліотиронін (10 мкг), левотироксин (40 мкг) призначають, починаючи з 0,5–1 таблетки на добу, збільшуючи з інтервалами в 2–4 дні до підтримувальної дози 3–6 таблетки. Тироксин (70 мкг), трийодтиронін (10 мкг), 150 мкг КІ призначають по 0,5–2 таблетки на добу, поступово збільшуючи до підтримувальної дози 1–4 таблетки на добу. Дозу і препарат підбирають індивідуально. Лікування починають з малих доз, збільшуючи дозу кожні 7–10 днів з урахуванням клінічного стану. Контроль здійснюють шляхом дослідження ТТГ і fT4, рівень яких повинен бути нормальним.

Адекватній компенсації гіпотиреозу відповідає підтримка рівня ТТГ у межах 0,4–2,0 мОД/л. Тиреоїдні препарати можуть сприяти виникненню серцевої недостатності. Для підвищення толерантності до тиреоїдних гормонів призначають  $\beta$ -адреноблокатори у невеликих дозах. Трийодтиронін і тироксин проникають трансплацентарно. При призначенні препаратів ЩЗ можливий розвиток гіпертиреозу у плода [49, 117, 166, 169–173].



**Акушерские и перинатальные осложнения у беременных с артериальной гипертензией в условиях йодного дефицита (Обзор литературы)**  
**Н.И. Мушак**

В мире около 10% женщин страдают от гипертензивных нарушений при беременности. Эта группа заболеваний и патологий включает в себя преэклампсию, эклампсию, гестационную гипертензию и хроническую гипертензию. Артериальная гипертензия (АГ) у беременных до сих пор остается одной из основных причин преждевременных родов, инвалидизации женщин, материнской смертности, а также детской перинатальной заболеваемости и смертности, как в высокоразвитых странах, так и в развивающихся странах. Также, по данным ВОЗ, патологические состояния, вызванные дефицитом йода, занимают третье место в перечне 38 самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. К йододефицитным заболеваниям относят увеличение количества мертворожденных младенцев, преждевременное прерывание беременности, бесплодие, глухоту и косоглазие новорожденных, задержку физического, полового и умственного развития детей, рост показателей сердечно-сосудистых заболеваний и др. Клиническое значение АГ у беременных на фоне йодного дефицита принято рассматривать сквозь призму взаимовлияния этой патологии на состояние матери и плода. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** гипертензивные нарушения при беременности, артериальная гипертензия, йодный дефицит, беременность, акушерские и перинатальные осложнения.

**Obstetric and perinatal complications in pregnancy with arterial hypertension in conditions of iodine deficiency (Review of literature)**  
**N.I. Mushak**

About 10% of pregnant women suffer from hypertensive disorders during pregnancy worldwide. This group of diseases and pathologies includes preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension and chronic hypertension. Arterial hypertension (AH) in pregnant women is still one of the main causes of premature birth, women disability, maternal mortality, as well as infant perinatal morbidity and mortality. AH in pregnant women remains one of the main causes of maternal and child perinatal morbidity and mortality, both in highly developed countries and in developing ones. Also, according to WHO data, the pathological conditions caused by iodine deficiency occupy the third place in the list of the 38 most common human's non-infectious diseases. Iodine deficiency diseases include increase in the number of stillborn infants, premature termination of pregnancy, infertility, deafness and strabismus in newborns, delay of children's physical, sexual and mental development, increase in cardiovascular diseases and others. The clinical significance of AH in pregnant women on the background of iodine deficiency is usually considered through the prism of the mutual influence of this pathology on the status of the mother and fetus. An analytical review of domestic and foreign literature was conducted.

**Key words:** hypertensive disorders in pregnancy, arterial hypertension, iodine deficiency, pregnancy, obstetric and perinatal complications.

**Сведения об авторе**

Мушак Наталия Ивановна – ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 671-58-53. E-mail: Cenkler@i.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Duley L. The glo balim pactofpre eclampsia and eclampsia. Seminars in Perinatology, 2009 Jun; 33(3):130–137.
- Steegers EA, vonDadelsen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet, 2010, 21; 376(9741):631–44.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gymezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic re-view. Lancet, 2006 Apr 1; 367(9516):1066–1074.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування гіпертензії: посібн. до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2008. – 76 с.
- Серов В.Н. Руководство по практическому акушерству / Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. – М.: ООО МИА, 1997. – 436 с.
- Ардаматская Т.Н. Распространенность и особенности течения артериальной гипертензии у молодых лиц. Современные аспекты артериальных гипертензий: материалы Всероссийской научной конференции / Ардаматская Т.Н., Иванова И.А., Бебешко С.Я. – СПб., 1995. – С. 28
- Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности / Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. // Сердце. – 2002. – № 5. – С. 244–250.
- Венцовский Б.М., Витовский Я.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе: Новейший медицинский справочник / Под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степанковской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь. – М.: Эксмо, 2008. – Глава 4. – С. 51–83.
- Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь: Учебный семинар. – ВОЗ, Европейское региональное бюро, 2002.
- Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Гестоз // Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – С. 333–433.
- De Gracia P.V., Rueda C.M., Smith A. Pregnancy and Severe Chronic Hypertension in Pregnancy. – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 121–123.
- Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B.J. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study // Reprod. Med. – 2007. – Vol. 52, № 11. – P. 1046–1051.
- Hypertension in pregnancy: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1503–1504.
- Rose E. Hypertensive diseases in pregnancy [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://faculty.washington.edu/mornus/PB/obhntn.htm>.
- Sibai B.M. Chronic Hypertension in Pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol.100. – P. 369–377.
- Sun Y., Yang Y.L., Yang H.X. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 434–437
- В.І. Медведь «Артеріальна гіпертензія у вагітних: що змінилося і що залишилося незмінним» [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)
- Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62–63.
- Клінічний протокол «Гіпертензивні розлади під час вагітності», затверджений наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування гіпертензії: посібн. до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2008. – 76 с.
- Журнал Медичні аспекти здоров'я жінки «Артеріальна гіпертензія і вагітність» Н.С. Шатковська, к.мед.н., доцент кафедри; А.П. Григоренко, д.мед.н., завідувач кафедри акушерства та гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова О.Г. Шиманська-Горбатюк, к.мед.н.; Л.С. Ніколюк, к.мед.н.
- Journal of the American College of Cardiology и в журнале AHA journal Hypertension. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCN A Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary 2017.
- Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 50–51.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 2005. – 816 с.
- James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1499–1504.
- Giannubilo S.R., B. Dell'Uomo, Tranquilli A. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 63–67
- Бобик Ю. Ю. Порівняння оцінка частоти ускладнень перебігу вагітності та раннього неонатального періоду в умовах природної йодної недостатності / Ю. Ю. Бобик, Р. М. Міцода // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2007. – С. 51–56.
- Ганич М. М. Особливості перебігу вагітності, родів та стан гіпофізарно-тиреоїдної системи материнського організму і плода при пізньому гестозі вагітних в умовах йодної недостатності Карпат / М. М. Ганич, Ю. Ю. Бобик, М.



- В. Кішко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 1999. – №1. – Т. 12. – С. 187–188.
29. Дашкевич В. Є. Скринінг перинатальних ускладнень в умовах йодного дефіциту / В. Є. Дашкевич, С. О. Герзанич, С. В. Бабенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, №2. – С. 70–73.
30. Маланчин І. М. Перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з преєклампсією / І. М. Маланчин // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №1. – С. 199–201.
31. Запорожан В. М. Методичні підходи до оцінки тяжкості гестозу / В. М. Запорожан, В. І. Кожаків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №6. – С. 101–106.
32. Бобик Ю. Ю. Профілактика йододефіцитних станів у вагітних в умовах природної йодної недостатності / Ю. Ю. Бобик // Здоров'я жінчини. – 2011. – №3 (63). – С. 102–104.
33. Вихляева Е. М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3–6.
34. Герзанич С. О. Перинатальні аспекти йододефіцитних станів (патогенез, прогнозування, профілактика і лікування ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» / С. О. Герзанич. – К., 2011. – 34 с.
35. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения / И. И. Иванов, М. В. Черпик, Н. В. Косолапова [и др.] // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – Часть 2 (58). – С. 273–286.
36. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202(2). – P. 161.e1–161.e11.
37. The management of severe preeclampsia and eclampsia / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – 2006. – Guideline №10 (A). – 61 p.
38. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993 – 1997 and 2001 – 2005 / C. J. Berg, A. P. Mackay, C. Qin [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113. – P. 1075–1081.
39. Ronsmans C. Lancet Maternal Survival Series steering group Maternal mortality: who, when, where, and why / C. Ronsmans, W. J. Graham // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1189–1200.
40. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
66. Гестозы / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М.: МИА, 2005. – 462 с.
41. Фадеев В. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т.49, №2. – С. 23–31.
42. Clinical significance of serum sRAGE and esRAGE in women with normal pregnancy and preeclampsia / J. H. Kwon, Y. H. Kim, J. Y. Kwon [et al.] // J Perinat Med. – 2011. – Vol. 39 (5). – P. 507–513.
43. Xia Y. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond / Y. Xia, R. E. Kellems // Expert Rev Clin Immunol. – 2011. – Vol. 7 (5). – P. 659–674.
44. Бархатова Т. П. Нарушение функции щитовидной железы и беременность / Т. П. Бархатова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 72–75.
45. Гойда Н. Г. Наукове обґрунтування та розробка системи медикосанітарної допомоги жінкам з екстрагенітальною патологією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.02.03 «Соціальна медицина» / Н. Г. Гойда. – К., 2000. – 34 с.
46. Перинатальні аспекти йододефіциту / І. С. Тимків, Н. І. Генчик, Т. М. Дріль, В. І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 4. – С. 150–152.
47. Rao V. R. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester / V. R. Rao, A. Lakshmi, M. D. Sadhnani // Indian. J. Med. Sci. – 2008. – Vol. 62, № 9. – P. 357–361.
48. Клинико-морфологическое обоснование необходимости профилактики йододефицитных состояний во время беременности / Б. М. Венцовский, А. Я. Сенчук, Т. Д. Задорожная, А. В. Дарвиш // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 23
49. Сидорова И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С. 13–15.
50. Pre-eclampsia / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9741). – P. 631–644.
51. Sibai B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
52. Nalajayan M. V. New developments in the pathogenesis of preeclampsia / M. V. Nalajayan, S. A. Karumanchi // Adv Chronic Kidney Dis. – 2013. – Vol. 20. – P. 265–270.
53. Powe R. J. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / R. J. Powe // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (24). – P. 2856–2869.
54. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 256 с.
55. Постнов Ю. В. Нарушения проницаемости мембраны эритроцитов при спонтанной генетической гипертензии у крыс / Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов, А. С. Шевченко // Кардиология. – 1975. – №10 – С. 88–91.
56. Постнов Ю. В. Патогенетическое значение нарушенной функции клеточных мембран при гипертонической болезни / Ю. В. Постнов // Кардиология. – 1981. – №7 – С. 5–12.
57. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бугылин [и др.]. – К.: Морион, 2007. – 160 с.
58. Simone Y. Relation of blood viscosity to demographic and physiology variables and cardiovascular risk factors in apparatus normal adults / Y. Simone // Circulation. – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 107–117.
59. Серов В. Н. Профілактика материнської смертності / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2011 – №7-1. – С. 4–10.
60. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia / D. M. Carty, L. A. Anderson, D. J. Freeman [et al.] // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 954–959.
61. Зелинский А. А. Перинатальные потери и факторы риска акушерско-гинекологической патологии / А. А. Зелинский, Е. А. Карауш // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2005. – С. 183–187.
62. Luscher T. F. Interaction between endothelium derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease / T. F. Luscher, C. H. Boulanger, Z. Yang [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 34, № 44. – P. 336–440.
63. Kinlay S. Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Arterial Elasticity in Human Arteries in Vivo / S. Kinlay, M. A. Creager, M. Fumamoto // Hypertension. – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 1049–1054.
64. Гомазков О. В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О. В. Гомазков // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31, № 4. – С. 48–62.
65. Ефективний антенатальний догляд: Навчальний посібник. – Київ, 2012. – 507 с.
66. Pijnenborg R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruyse, M. Hanssens // Placenta. – 2006. – Vol. 27. – P. 939–958.
67. Lyall F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, F. S. C. Robson, J. N. Bulmer // Hypertension. – 2013. – Vol. 62. – P. 1046–1054.
68. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202(2). – P. 161.e1–161.e11.
69. Прокопенко В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В. М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, Вып. 4. – С. 31–36.
70. Oxidative stress, diet, and the etiology of preeclampsia / T. O. Scholl, M. Leskiw, X. Chen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81, № 6. – P. 1390–1396.
71. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy / E. Lurba, E. Gratacos, P. Martin-Gallan [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 557–570.
72. Braekke K. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia / K. Braekke, N. K. Harsem, A. C. Staff // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 560–564.
73. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А. С. Аметов, Е. С. Белоножкина, И. И. Павлюченко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2007. – Т.53, №2. – С. 49–54.
74. Critchley H. Pre-eclampsia / H. Critchley, A. Poston, J. Walker // RCOG Press, London. – 2003. – P. 189–207.
75. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, J. P. Kusanovic [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 503.e1–503.12. 10.1016/j.ajog.2011.02.020.
76. ST2 and IL-33 in Pregnancy and Preeclampsia / I. Granne, J. H. Southcombe, J. V. Snider [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 244–263.
77. Колгушкина Т. Н. Гестоз: (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендації / Т. Н. Колгушкина. – Мн.: МГМИ, 2000. – 36 с.
78. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендації / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко [и др.]. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. – 32 с.
79. Vatten L. J. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction / L. J. Vatten, B. O. Aavold, A. Eskild // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. – Vol. 91. – P. 1388–1394.

80. Абрамченко В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. – Петрозаводск: Интелтек, 2004. – 424 с.
81. Король Т. М. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – актуальная проблема медицины. Клинико-этиопатогенетические критерии диагностики, лечения и профилактики / Т. М. Король // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т.2., №1. – С. 49–53.
82. Сидорова И. С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? Продолжаем общественное обсуждение проблемы / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // StatusPraesens. – 2013. – №2 [13] 05. – С. 17–23.
83. Spencer J. A. D. Antenatal cardiotocography / J. A. D. Spencer // Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1990. – P. 163–188.
84. Шалина Р. И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. ? 2007. ? №5. ? С. 27?32.
85. Saigal S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood / S. Saigal, L. W. Doyle // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 261–269.
86. Barker D. J. Mothers, babies and disease in later life / D. J. Barker. – Edinburgh: Harcourt Brace & Co, 1998. – 375 p.
87. Оценка степени тяжести гестоза (по данным литературы) / Сидорова И. С., Билявская О. С., Никитина Н. А., Шеманаева Т. В. // Акушерство и гинекология. ? 2008. ? №3. ? С. 40?43.
88. Приказ МОЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. «Артериальная гипертензия». Унифицированный клинический протокол первичной, экстренной и вторичной (специализированной) медицинской помощи.
89. Подзолкова Н. М. Гестационная гипертензия. Критерии и методы диагностики. Принципы терапии. (учебное пособие) / Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Чукарева Н. А. – Москва, 2003. – 36 с.
90. Медведь В. И. Артериальная гипертензия и репродуктивное здоровье человека. Обзор конференции / В. И. Медведь // Медицинские аспекты. Здоровья женщины. – 2013. – № 2 (65). – С. 11–13.
91. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia / American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) // Obstet. Gynecol. – 2002. – Practice Bulletin – Vol. 99. – P. 159–167.
92. The management of severe preeclampsia and eclampsia / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – 2006. – Guideline №10 (A). – 61 p.
93. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure / J.N. Jr. Martin, B. D. Thigpen, R. C. Moore [et al.] // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 105 – P. 246–254.
94. Гіпертензивні розлади під час вагітності. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» №676 від 31.12.2004.
95. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia / V. D. Garovic, S. J. Wagner, S. T. Turner [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 320.e1–320.e7.
96. Analysis of antepartum fetal heart rate tracing by physician and computer / L. A. Bracero, D. Roshanfekr, D. W. Byrne // Journal of Maternal Fetal Medicine. – 2000. – Vol. 9(3). – P. 181–185.
97. Assessment of changes in coagulation in parturients with pre-eclampsia using thromboelastography / S. K. Sharma, J. Philip, C. W. Whitten [et al.] // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90 (2). – P. 385–390.
98. Гаструк Н. А. Ранні гестози. Гіпертонічні розлади при вагітності. Преєклампсія. Еклампсія. Показання, протипоказання, умови та технічні особливості оперативних втручань в акушерстві: методичні рекомендації для студентів при підготовці до практичного заняття / Гаструк Н. А., Рудь В. О., Супрунова Т. В. – Вінниця, 2012. – 45 с.
99. Матвієнко І. В. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з ендокринною патологією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01. «Акушерство та гінекологія» / І. В. Матвієнко. – Х., 2007. – 23 с.
100. За матеріалами Pennsylvania State University. News.psu.edu/story/481717/2017/09/12/research/preeclampsia-may-boost-heart-disease-risk-altering-blood-vessels. Повна версія публікації дослідження: Anna E. Stanhewicz, Sandeep Jandu, Lakshmi Santhanam, Lacy M. Alexander. Increased Angiotensin II Sensitivity Contributes to Microvascular Dysfunction in Women Who Have Had Preeclampsia Novelty and Significance. Hypertension, 2017; 70 (2): 382 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.117.09386.
101. Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы и беременность / Г. А. Мельниченко // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 3. – С. 5–10. 64.
102. Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей / Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Дедов И. И. – М.: МедЭксперт-Пресс, 2003. – 48 с.
103. Чередниченко В. І. Вплив щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінки / В. І. Чередниченко, Н. П. Гайдайчук, В. В. Вустенко // зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 178–179.
104. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. – М.: Медицина, 2008. – 752 с.
105. Паснок О. С. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних із дифузним токсичним зобом / О. С. Паснок // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 70–74.
106. Кобозева Н. В. Перинатальна ендокринологія. Руководство для лікарів / Н. В. Кобозева, Ю. А. Гуркин. – Ленінград, 1986. – С. 128–163.
107. Gliouer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency / D. Gliouer // Clinical Obstetrics And Gynecology. – 1997. – Vol. 40, № 1. – P. 102–116.
108. Gliouer D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency / D. Gliouer // Merck European Thyroid Symposium «The Thyroid and Iodine». – Warsaw, 1996. – Vol. 129. – P. 42.
109. Спринчук Н. А. Зміни серцево-судинної системи при захворюваннях щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб та природжений гіпотиреоз) у дитячому й підлітковому віці / Н. А. Спринчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – №4. – С. 46–49.
110. Дашкевич В. Є. Функціональний стан системи мати-плацента-плід в умовах різної йодної забезпеченості / В. Є. Дашкевич, С. О. Герзанич // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 45–50.
111. Каліновська І. В. Стан показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у вагітних з плацентарною недостатністю / І. В. Каліновська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 100–102.
112. Геряк С. М. Морфологічні зміни плаценти при субклінічному гіпотиреозі / С. М. Геряк // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 2. – С. 7–9.
113. Демина Т. Н. Комплексный патоморфологический анализ изменений послета у женщин с наличием йоддефицита / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Практична медицина. – 2009. – № 3. – С. 59–66.
114. Костюк В. М. Патоморфологія периферійного цитотрофобласта плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних: автореф. дис. на здобуття наук., ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / В. М. Костюк. – Львів, 2010. – 20 с.
115. Геряк С. М. Клініко-патогенетичні підходи до лікування фетоплацентарної недостатності та гіпокої плоду у вагітних із субклінічним гіпотиреозом / С. М. Геряк // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 60–65.
116. Геряк С. М. Структурно-функціональний стан плаценти залежно від способу лікування вагітних із субклінічним гіпотиреозом / С. М. Геряк, Н. І. Багній // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2003. – № 1. – С. 109–111. 24.
117. Геряк С. М. Структурно-функціональні порушення в системах забезпечення вагітності та пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом: профілактика, лікування та прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня д-ра мед. наук.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С. М. Геряк. – Одеса, 2008. – 40 с.
118. Gliouer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Gliouer // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 404–433.
119. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / Новикова С. В., Туманова В. А., Логутова Л. С., Петрухин В. А. – М.: Медкнига, 2008. – 298 с.
120. Pearce E. N. Iodine in pregnancy: is salt iodization enough? / E. N. Pearce // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2466–2468.
121. Fleming R. E. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables / R. E. Fleming // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 140, № 2. – P. 145–148.
122. Kostoglou-Athanassiou I. Hypothyroidism – new aspects of an old disease / I. Kostoglou-Athanassiou, K. Ntalles // Hippokratia. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 82–87.
123. The effect of pre-eclampsia on thyroid gland function / L. J. Vojvodic, V. Sulovic, M. Pervulov [et al.] // Srp Arh Celok Lek. – 1993. – Vol. 121. – P. 4–7.
124. Brent G. A. Maternal thyroid function: Interpretation of thyroid function tests in pregnancy / G. A. Brent // Clin Obstet Gynecol. – 1997. – Vol. 40. – P. 3–15.
125. Sidani M. Preeclampsia, a new perspective / M. Sidani, S. M. SiddikSayyid // M.E.J. Anesth. – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 207–215.
126. Сухих Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
127. Lao T. T. Maternal thyroid hormones and outcome of pre-eclamptic pregnancies / T. T. Lao, R. K. H. Chin, R. Swaminathan [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1990. – Vol. 97. – P. 71–74.
128. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in

- preeclampsia-eclampsia / M. Basbug, E. Aygen, M. Tayyar [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 551–555.
129. Busko M. (2013) Thyroid disease in pregnancy ups odds of complications. *Medscape*, June 06 (<http://www.medscape.com/viewarticle/805405>).
130. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. Van den Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17 (5). – P. 605–619.
131. Заболевания щитовидной железы и беременность (акушерские и перинатальные аспекты) / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурмукулова и др. // Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы». – Белгород, 2004. – С. 51–53.
132. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects / D. Glinoe, P. De Nayer, F. Delange [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 80, №1. – P. 258–269.
133. Gdrtner R. Thyroid disorders during pregnancy / R. Gdrtner // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 134, №3. – P. 56–59.
134. Krassas G. E. Thyroid function and human reproductive health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoe [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 702–755.
135. Варламова Т. М. Профилактика и лечение тиреоидной патологии во время беременности / Т. М. Варламова, М. М. Шехтман // *Акушерство и гинекология.* – 2002. – №3. – С. 57–59.
136. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats / F. Vargas, R. Montes, J. M. Sabio [et al.] // *Gen Pharmacol.* – 1994. – Vol. 25. – P. 887–891.
137. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia/eclampsia / E. Kaya, Y. Sahin, Z. Ozkececi [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation.* – 1994. – Vol. 37 (1). – P. 30–33.
138. Thyroid function in patients with proteinuria / R. Gilles, Den Heijer, M. Ross [et al.] // *Netherlands Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 66 (11). – P. 483–485.
139. Tudela C. M. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C. M. Tudela, B. M. Casey, D. D. McIntire [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 983–988.
140. Hershman J. M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid / J. M. Hershman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 249–265.
141. Wartosky L. Disease of thyroid / L. Wartosky, A. S. Fauci // *Harrison's Principles of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 14. – P. 2012–2019.
142. Kumar A. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia / B. K. Ghosh, N. S. Murthy // *Indian J Med Sci.* – 2005. – Vol. 59 (2). – P. 57–63.
143. О клиническом опыте мониторинга артериального давления / В. К. Кумыков, П. М. Захохов, З. Х. Абазова [и др.] // *Вестник РУДН. Серия медицина.* – 2007. – № 1. – С. 38–41.
144. Чухраева О. Н. Изменение тиреоидной гемодинамики при диффузных заболеваниях щитовидной железы / О. Н. Чухраева, С. Л. Жарский // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2006. – № 1. – С. 62–66.
145. Alfadda A. Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman / A. Alfadda, M. Tamilia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – Vol. 191(5). – P. 1723–1724.
146. Negro R. Thyroid disease in pregnancy / R. Negro, J. H. Mestman // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol. 25 (6). – P. 927–943.
147. A pre-eclamptic-like syndrome associated with hypothyroidism during pregnancy / S. Patel, S. Robinson, R. J. Bidgood [et al.] // *Quarterly Journal of Medicine.* – 1991. – Vol. 79 (289). – P. 435–441.
148. Chandurkar V. Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent investigation / V. Chandurkar, J. Shik, E. Randell // *Endocrine Practice.* – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 97–103.
149. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life / T. Mdnnistu, M. Vddrdsmdki, A. Pouta [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – Vol. 95 (3). – P. 1084–1094.
150. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome / M. T. Sahu, V. Das, S. Mittal [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2010. – Vol. 281 (2). – P. 215–220.
151. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease / A. J. Wolfberg, A. Lee-Parritz, A. J. Peller [et al.] // *Journal of Maternal and Neonatal Medicine.* – 2005. – Vol. 1. – P. 35–38.
152. The reality of subclinical hypothyroidism in general practice / V. Gibbons, S. Lillis, J. Conaglen [et al.] // *J. Prim. Health Care.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 215–221.
153. Thyroid hormone alteration in preeclamptic women / B. Larijani, V. Marsoosi, S. Aghakhani, A. Moradi [et al.] // *Gynecological Endocrinology.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 97–100.
154. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3-triiodothyronine in the protection of the fetal brain / R. Calvo, E. Jauniaux, B. Gulbis [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 889–899.
155. Hypothyroxinemia in early pregnancy alters migration of cortical and hippocampal cells and results in neurological alterations of rat progeny. [27th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Warsaw, Poland] / R. Lavado, E. Anso, M. Arufe [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 8.
156. Thyroid hormone variations in preeclampsia / F. Ramezani Tehrani, H. Pakniyat, A. Najj [et al.] // *The Journal of Qazvin University Of Medical Sciences.* – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 18–23.
157. Milanesi A. Management of hypothyroidism in pregnancy / A. Milanesi, G. A. Brent // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 304–309.
158. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications / R. Negro, G. Formoso, T. Mangieri [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol. 91 (7). – P. 2587–2591.
159. Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women / M. Feki, S. Omar, O. Menif [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2008. – Vol. 41 (12). – P. 927–931.
160. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia / F. Mecacci, E. Parretti, R. Cioni, [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2000. – Vol. 46 (1). – P. 39–50.
161. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units / B. M. Sibai, S. N. Caritis, E. Thom, M. Klebanoff [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 329 (17). – P. 1213–1218.
162. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia / D. M. Carty, L. A. Anderson, D. J. Freeman [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 954–959.
163. Analysis of antepartum fetal heart rate tracing by physician and computer / L. A. Bracero, D. Roshanfekar, D. W. Byrne // *Journal of Maternal Fetal Medicine.* – 2000. – Vol. 9(3). – P. 181–185.
164. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension / A. Benigni, G. Gregorini, T. Frusca [et al.] // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321 (6). – P. 357–362.
165. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation / Yu CK, A. T. Papageorghiou, M. Parra, R. Palma Dias [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 22 (3). – P. 233–239.
166. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis / A. Coomarasamy, S. Papaioannou, H. Gee, K. S. Khan // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98 (5 Pt 1). – P. 861–866.
167. Заславский А. Ю. Конспект эндокринолога. Ч. 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов: сборник / ред.-сост. : А. Ю. Заславский, Н. В. Куприненко. – К., 2010. – 62 с.
168. Траверсе Г. М. Досвід використання Йодомарину у жінок годувальниць / Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко, Аллагі Аніс // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2008. – № 3. – С. 62.
169. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бугылин [и др.]. – К.: Морион, 2007. – 160 с.
170. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of Nutrition for Development Iodine. Review // *J Nutr.* – 2014. – Vol. 144 (8). – P. 1322S–1342S.
171. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. / WHO. – Geneva, 2007. – P. 1–98.
172. Обґрунтування патогенетичної імунокоригуючої терапії в післяпологовому періоді у жінок із захворюваннями щитоподібної залози / С. М. Геряк, В. Д. Якимчук, Н. М. Олійник, Н. І. Баній // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2008. – № 2. – С. 115–117.
173. Омарова М. Ш. Особенности гестации при сочетанных железо- и йод-дефицитных состояниях / М. Ш. Омарова, Т. Х-М. Хашаева, Ш. Ш. Раджабова // *Проблемы репродукции.* – 2007. – № 5. – С. 83–87.

Статья поступила в редакцию 23.11.17