

# КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

## ВСТУП

Регуляція репродуктивної функції жінки – багатогранний процес складної взаємодії функціональних систем організму, в якому щитовидна залоза (ЩЗ) є однією з ключових ланок. Становлення менструальної функції, настання вагітності, її перебіг та перинатальні наслідки залежать від функціональної спроможності тиреоїдної системи. Взаємозв'язок патології ЩЗ із порушеннями репродуктивної функції та ускладненим перебігом вагітності є доведеним. Дослідниками відзначається досить висока частота субклінічних форм тиреоїдної патології, поширеність безпліддя в шлюбі, невиношування вагітності, проте відсутня єдина думка щодо необхідності скринінгових програм і тактики преекспозиційної підготовки, що й обумовлює важливість досліджуваної проблеми [1, 2].

Особливу актуальність має вивчення поширеності тиреоїдної патології в Україні, де всі регіони тією чи іншою мірою відносяться до йододефіцитних. Саме йод є основою для синтезу гормонів ЩЗ, а його недостатнє надходження в організм пов'язане з формуванням дефіциту тиреоїдних гормонів, необхідних для забезпечення гормонального гомеостазу та нормального функціонування практично кожної клітини в усіх без винятку органах і системах [3].

## ЧИ НЕОБХІДНІ МІКРОНУТРИЄНТИ ПРИ ПЛАНУВАННІ ВАГІТНОСТІ?

Йододефіцитні стани пов'язані зі здоров'ям та інтелектуальним розвитком дітей і підлітків, становленням в подальшому їхньої репродуктивної функції, високою частотою порушень менструальної функції та фертильності. Вони значно підвищують частоту розвитку акушерських ускладнень (невиношування, прееклампсія, вади розвитку плода, мертвородження), а також суттєво погіршують перинатальні наслідки [1, 3].

На етапі підготовки до запліднення жіночий організм потребує надходження достатньої кількості різних мікронутрієнтів, які забезпечують настання вагітності та процеси адаптації. Так, вітамін D сприяє імунологічній адаптації організму жінки до вагітності, що попереджує невиношування. Всім жінкам, які готуються до виношування дитини, під час вагітності та лактації необхідно приймати йод у

добовій дозі 150–200–250 мг, оскільки дефіцит цього мікроелементу в харчуванні призводить до загрози переривання вагітності до 12 тижнів, порушення обміну речовин, гестозу, а в подальшому – до загрози передчасних пологів та негативних перинатальних наслідків (вади розвитку плода, малякова смертність, порушення когнітивних функцій) [2–4].

Нестача поліненасичених жирних кислот, які забезпечують достатній нутритивний статус для настання вагітності та необхідні протягом всього репродуктивного циклу, також має негативні наслідки: звичне невиношування, загроза передчасних пологів, гестоз, синдром затримки розвитку плода, порушення розвитку його центральної нервової системи [5].

Відомо, що фолієва кислота (ФК) відноситься до «критичних» нутрієнтів під час вагітності, а згодом і в період лактації. Потреба жінки у фолатах під час вагітності значно зростає (на 50%), що пов'язано з ростом матки, формуванням плаценти та ростом ембріона. Застосування препаратів ФК має доказову базу щодо зниження частоти вроджених вад розвитку плода, зокрема, вад розвитку нервової системи (аненцефалії, мозкової киля, *Spina bifida*), сечостатевого тракту, вроджених вад серця, щелепно-лицевої ділянки («вовча паща») тощо [5–7].

ФК у дозі 400 мкг/доба є загально визнаним стандартом профілактики розвитку дефекту нервової трубки (ДНТ) плода. Більше того, було показано, що пренатальне застосування ФК в періоди, близькі до зачаття, асоційоване з нижчим ризиком захворювання на аутизм. Незважаючи на те, що результати дослідження не дозволили виявити чіткий причинний зв'язок, вони однозначно підтримують ідею додаткового споживання ФК [8].

Споживання ФК як доповнення до харчового раціону рекомендовано на міжнародному рівні всім жінкам від моменту зачаття до 12 тижнів вагітності. Так, в рекомендаціях Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) від 2015 р. з удосконалення практичних підходів в акушерстві та фетальній медицині вказується, що численні рандомізовані контрольовані мультицентрові дослідження, проведені згідно з принципами GCP (good clinical practice), підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом фолатів та розвитком дефекту нервової



**Т.Г. РОМАНЕНКО**

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

ORCID: 0000-0003-0157-6223

**О.І. ЧАЙКА**

аспірант кафедри акушерства та гінекології №1

НМАПО імені П.Л. Шупика

ORCID: 0000-0002-6834-9992

Контакти:

Романенко Тамара Григорівна  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра акушерства та гінекології №1  
04112, Київ, Дорогожицька, 9  
тел. +38 (067) 700 03 47  
e-mail: romanenko.tmr@gmail.com

трубки. У зв'язку з цим з метою профілактики несприятливих наслідків фолатної недостатності FIGO рекомендує усім жінкам, які планують вагітність, прийом синтетичної ФК у дозі 400 мкг/доба, починаючи з 30-денного періоду до зачаття (прегравідарний етап) і аж до закінчення I триместру вагітності [9].

Найсвіжіший Кокранівський огляд [10] підтверджує, що додавання саме ФК запобігає розвитку ДНТ, тоді як інформація про безпеку інших альтернативних схем і будь-яких можливих наслідків їхнього застосування для матерів і немовлят відсутня. Даний огляд об'єднав результати п'яти досліджень за участю 7391 вагітних (2033 вагітні з попередніми ДНТ в анамнезі та 5358 без ДНТ в анамнезі), продемонструвавши захисний ефект щоденного прийому ФК в дозах від 0,36 мг (360 мкг) до 4 мг (4000 мкг) на добу як самостійно, так і в комбінації з іншими вітамінами та мінералами, перед зачаттям та до 12 тижнів вагітності для запобігання повторенню ДНТ [10].

При цьому важливо відзначити, що надлишок ФК є так само небезпечним, як і її дефіцит. Тому комплексний підхід на етапі прегравідарної підготовки повинен бути спрямований на корекцію дефіциту найнеобхідніших мікронутрієнтів, виявлення субклінічних та маніфестних форм тиреоїдної патології в жінок із безпліддям, профілактику їх прогресування.

**Мета роботи:** підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на тлі патології ЩЗ, попередження невиношування вагітності, зменшення частоти гестаційних ускладнень, покращення перинатальних наслідків та зниження неонатальної захворюваності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети нами була обстежена 221 жінка з безпліддям на тлі патології ЩЗ. Пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи: I групу склали 92 жінки з індукованою вагітністю (ІВ), які отримували прегравідарну підготовку, II групу – 129 жінок з ІВ без прегравідарної підготовки.

Усім пацієнткам проводили клініко-анамнестичне, гінекологічне, лабораторне та інструментальне дослідження. Жінки також були проконсультовані в суміжних спеціалістів, зокрема в терапевта (за необхідності – в ендокринолога, генетика, психіатра, нейрохірурга, онколога та інших за показаннями) щодо стану соматичного здоров'я, відсутності протипоказань до проведення ІВ, настання вагітності, її виношування та пологів.

Для оцінки вихідного гормонального статусу всім пацієнткам проводили визначення в плазмі крові концентрації таких гормонів: в ранню фолікулярну фазу (на 3–5 день менструального циклу (МЦ)) – лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, естрадіолу, пролактину, тестостерону, кортизолу, 17-гідроксипрогестерону, дегідроепіандростерону, дегідроепіандростерону сульфату, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (Т3віль), вільного тироксину (Т4віль), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). На 6–7 день лютеїнової фази циклу визначали концентрацію прогестерону.

В межах даного дослідження проводився контроль рівнів ТТГ, Т4віль, АТ-ТПО, АТ-ТГ на етапі прегравідарної підготовки, перед початком стимуляції суперовуляції. В пацієнток із позитивним результатом («біохімічна вагітність») контроль рівнів ТТГ, Т4віль, естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну людини здійснювався в термінах 6–7, 10–12, 14–16, 20–26 та 30–40 тижнів вагітності.

Гормональні дослідження здійснювали радіоімунним та імуноферментним методами на автоматичному аналізаторі Cobas Core (Hoffman La Roche, Швейцарія), а також хемілюмінесцентним методом з використанням тест-системи DPS на аналізаторі Immulite (США). Визначення рівнів АТ-ТГ і АТ-ТПО здійснювали імуноферментними методами за допомогою набору Roche Diagnostics (Німеччина).

Стимуляцію овуляції в циклах природної фертильності проводили з 2–3 дня МЦ препаратами рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону – Puregon (Нідерланди) та Gonal F (Швейцарія), дозу яких визначали залежно від даних ультразвукового та гормонального моніторингу.

Ультразвукове дослідження органів малого таза, ЩЗ та фетометрію здійснювали за допомогою серії поздовжніх і поперечних сканів апаратами складного сканування Aloka SSD 650, Toshiba SSA-24 OA, Siemens Prima з використанням лінійного, трансабдомінального і трансвагінального електронних перетворювачів з частотою 3,5–7,5 МГц.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми Microsoft Excel 2010 з використанням прикладних програм описової статистики. Для порівняння вибірок з нормальним розподілом використовувались критерій Ст'юдента (t) і парний критерій Ст'юдента (t2), для інших вибірок – тести Вілкоксона (критерій W), Манна-Уїтні (критерій T), Фрідмана. Для визначення кореляційних залежностей між показниками використовувались методи Спірмена (R) і Пірсона (r). Статистично значущими вважались відмінності при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведена порівняльна оцінка двох груп жінок з ІВ на тлі патології ЩЗ: I група (92 жінки) на етапі прегравідарної підготовки та протягом I триместру отримувала перорально комплексний мікронутрієнт Ogestan® (калій йодид в добовій дозі 150 мкг, ФК 400 мг, вітамін D 5 мкг, омега-3 жирні кислоти – 200 мг докозагексаєнової кислоти, вітамін E 12 мг) та мікронізований прогестерон (Утрожестан®) 200 мг у II фазі МЦ інтравагінально; II група (129 жінок) з ІВ не отримувала прегравідарної підготовки. Дослідження проводилось протягом всієї вагітності та в післяпологовому періоді, з оцінкою психоемоційного стану і загальним клінічним моніторингом. Слід зазначити, що частота та структура дисфункцій ЩЗ до вагітності була статистично достовірною в обох групах.

Ендометрій відіграє важливу роль в процесі імплантації. Його біологічна особливість полягає в тому, що він володіє здатністю не тільки до циклічного оновлення всього клітинного складу, але й до певного реагування на всі зміни гормонального статусу на рівні цілого організму. Структурна та функціональна зрілість ендометрія формується протягом

МЦ в умовах динамічних коливань рівнів стероїдних гормонів яєчників – естрогенів та прогестерону. Нормальний розвиток ендометрія та його зміни протягом лютеїнової фази МЦ життєво важливі для вдалої імплантації та настання вагітності [9].

Прогестерон відіграє визначну роль в розвитку вагітності, забезпечуючи ріст, розвиток та васкуляризацію матки, а також підтримуючи її в стані спокою за рахунок зниження чутливості міометрія до окситоцину, блокуючи адренергічні рецептори та пригнічуючи синтез простагландинів. Окрім того, прогестерон стимулює лімфоцити до синтезу прогестерон-індукуючого блокуючого фактора (PIBF), який, в свою чергу, забезпечує імунну толерантність до вагітності за рахунок пригнічення активності цитотоксичних NK-клітин та підтримки цитокинового балансу. Найбільш значущою є прогестеронова підтримка в період прегравідарної підготовки. Повноцінна секреторна трансформація ендометрія та інвазія трофобласту з подальшим формуванням адекватно функціонуючої плаценти є визначальним фактором сприятливого перебігу вагітності. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) МЦ та недостатність жовтого тіла зустрічається в більшості жінок зі звичним невиношуванням [9–12].

Обґрунтуванням вибору препарату Утрожестан® як прогестагену для корекції НЛФ у пацієнок основної групи були наступні дані. Утрожестан® – препарат мікронізованого прогестерону, який за своєю будовою абсолютно ідентичний ендogenous, що продукується яєчниками, «гормону вагітності» і, як наслідок, володіє всім спектром властивих йому ефектів. На відміну від дідрогестерону, що відноситься до класу синтетичних ретростероїдів, в організмі Утрожестан® перетворюється на функціонально активні метаболіти, що зумовлюють, окрім гестагенної, анксиолітичну, токолітичну і антиальдостеронову дію, а також здійснюють фізіологічний контроль рівня андрогенів. В акушерстві зазвичай застосовують вагінальний шлях введення препарату Утрожестан®, враховуючи його беззаперечну перевагу. В результаті швидкої абсорбції прогестерону слизовою оболонкою піхви і шийки матки вже через 1 годину після введення створюється максимальна концентрація в тканинах репродуктивних органів, значно перевищуючи таку в сироватці крові, що викликає переважно локальні ефекти в ендотелі та міометрії як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності [12–17].

Вагінальний прогестерон забезпечує адекватну секреторну трансформацію ендометрія в 83% випадків, тоді як статистично значуще відставання розвитку ендометрія на тлі застосування дідрогестерону було відзначено низкою досліджень в штучних циклах [18, 19]. Результати незалежного онлайн-опитування, проведеного в 408 центрах екстракорпорального запліднення в 82 країнах світу, переконливо свідчать, що експерти в галузі репродуктивної медицини призначають переважній більшості (77%) своїх пацієнок саме вагінальну форму прогестерону. Слід зазначити, що кровотеча зі статевих шляхів, так само, як і запальна реакція слизової піхви та шийки матки, не порушує всмоктування препарату Утрожестан® та не є протипоказанням для його застосування [20, 21].

В нашому дослідженні у I групі жінок після ІВ завагітніли 56 (60,9%) пацієнок, а в II групі з ІВ без прегравідарної підготовки вагітність настала у 62 (48,1%) жінок. Такий результат можна пояснити тим, що жінки I групи отримували вкрай необхідні мікронутрієнти на етапі прегравідарної підготовки, в них також відбувалась підтримка лютеїнової фази МЦ мікронізованим прогестероном [2, 9–12].

Згідно з сучасними уявленнями, I триместр вагітності є визначним для прогнозу перебігу та наслідків ІВ, оскільки більшість ускладнень цього періоду обумовлені нестабільним гормональним фоном внаслідок проведеної стимуляції функції яєчників, використанням різних гормональних препаратів, неадекватної прегравідарної підготовки, обтяженим анамнезом соматичної та ендокринної патології. В зв'язку з цим ми вивчили особливості цього періоду вагітності в досліджуваних групах жінок (табл. 1).

**Таблиця 1. Перебіг вагітності в I триместрі в досліджуваних групах, абс. ч. (%)**

Ускладнення вагітності	I група, n = 56	II група, n = 62
Ранній гестоз	8 (14,3)*	20 (32,3)
Загроза переривання вагітності	17 (30,4)*	36 (58,1)
Завмерла вагітність	2 (3,6)	6 (9,6)
Мимовільний викидень	–	4 (4,3)
Передлежання/низьке прикріплення хоріону	6 (10,7)*	24 (38,7)
Загострення соматичної патології	8 (14,3)*	16 (25,8)
Анемія вагітних	6 (10,7)	8 (12,9)
Активізація бактеріально-вірусної інфекції	8 (14,3)*	18 (29,0)
Патологія гемостазу	10 (17,9)*	20 (32,3)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Частота раннього гестозу була достовірно нижчою в жінок із ІВ на тлі патології ЩЗ, які отримували прегравідарну підготовку, порівняно з жінками II групи без прегравідарної підготовки (14,3% проти 32,3% відповідно,  $p < 0,05$ ).

Активізація бактеріально-вірусної інфекції, виявленої за допомогою серологічної ІФА-діагностики, мала місце у 14,3% жінок I групи та у 29,0% пацієнок II групи ( $p < 0,05$ ).

Частота порушень в системі гемостазу у вигляді гіперкоагуляції та гіперагрегації в судинно-тромбоцитарній ланці була достовірно вищою в жінок II групи (32,3%) порівняно з жінками I групи (17,9%), що доволі закономірно, оскільки є наслідком вираженого гормонального навантаження та результатом гемоконцентрації в жінок із синдромом гіперстимульованих яєчників, відсоток якого був вищим серед жінок II групи.

Анемія вагітних спостерігалась з однаковою частотою в обох групах (I група – 10,7%, II група – 12,9%).

Загроза переривання вагітності, яка проявлялась періодичним больовим синдромом та кров'янистими виділеннями, мала місце у 17 (30,4%) жінок I групи проти 36 (58,1%) пацієнок II групи ( $p < 0,05$ ). Вказані зміни були переважно пов'язані з порушенням імплантації та плацентації, про що свідчить достовірно висока частота передлежання чи низького прикріплення хоріона у жінок II групи (38,7%) порівняно з жінками I групи (10,7%) ( $p < 0,05$ ). Враховуючи достатньо високу частоту загрози переривання вагітності, ми провели аналіз клінічних проявів даного ускладнення (табл. 2).



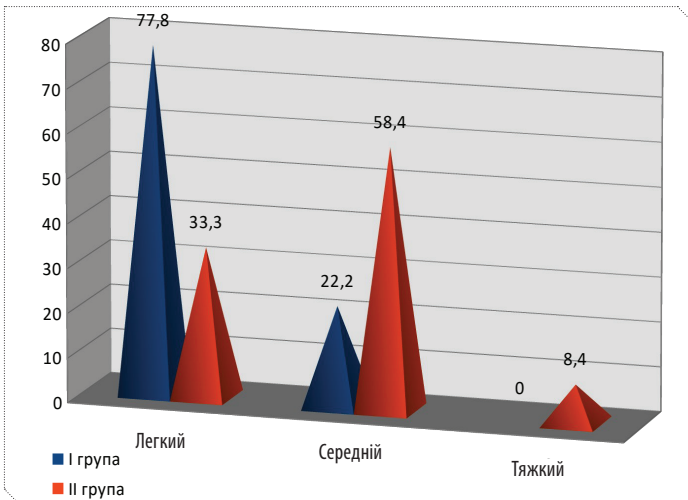
**Таблиця 2.** Клінічні прояви загрози переривання вагітності в I триместрі, абс. ч. (%)

Клінічні прояви	I група, n = 17	II група, n = 36
Гормональні зміни	6 (35,3)	16 (44,4)
Біль унизу живота	7 (41,2)*	22 (61,1)
Кровотеча	4 (23,5)*	14 (38,9)
Підвищений тонус при УЗД	3 (17,6)*	10 (27,8)
Ретрохоріальна гематома	–	10 (27,8)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Аналізуючи об'єктивні та суб'єктивні дані щодо загрози переривання вагітності, можна зробити висновок, що достовірно нижчими вони були у вагітних I групи (біль унизу живота – 41,2% проти 61,1% у II групі та кровотеча – 23,5% проти 38,9% відповідно,  $p < 0,05$ ).

Досить суттєве значення для подальшого розвитку вагітності мало таке ускладнення, як синдром гіперстимульованих яєчників (СГЯ) – ятрогенне ускладнення ІВ, зумовлене неадекватною відповіддю яєчників на введення індуктора овуляції. Ми провели порівняльний аналіз частоти та ступенів тяжкості СГЯ в досліджуваних групах (рис.).

**Рисунок.** Розподіл випадків СГЯ в досліджуваних групах за ступенем тяжкості, %

Згідно з результатами нашого дослідження, СГЯ легкого ступеня спостерігався достовірно частіше у вагітних I групи порівняно з II (77,8% проти 33,3%,  $p < 0,05$ ), тоді як у жінок II групи переважав СГЯ середнього ступеня – 58,3% проти 22,2% у I групі. В II групі також зафіксовано 1 (8,4%) випадок СГЯ важкого ступеня.

Особливості перебігу вагітності в II триместрі у жінок досліджуваних груп наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3.** Перебіг II триместру вагітності в досліджуваних групах, абс. ч. (%)

Ускладнення вагітності	I група, n = 54	II група, n = 52
Загроза переривання вагітності	12 (22,2)*	19 (36,5)
Істміко-цервікальна недостатність	5 (9,3)*	12 (23,1)
Передчасні пологи	–	2 (3,8)
Гестаційна анемія	6 (11,1)	8 (15,4)
Плацентарна дисфункція	5 (9,3)*	9 (17,3)
Преєклампсія	4 (7,4)*	7 (13,5)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Перебіг I триместру вагітності ускладнився 2 (I група) та 6 (II група) випадками замерлої вагітності, 4 (II група) випадками мимовільного викидня, тому кількість вагітних у II триместрі відповідно змінилась. Згідно з отриманими нами даними, загроза переривання вагітності в II триместрі суттєво зменшилась в обох групах порівняно з I триместром: в I групі – з 30,4% до 22,2%, в II – з 58,1% до 36,5%, хоча й була достовірно нижчою в обох триместрах у вагітних I групи ( $p < 0,05$ ). Достовірно нижчою в I групі жінок була і частота істміко-цервікальної недостатності – 9,3% проти 23,1% у II групі ( $p < 0,05$ ). Такі дані пояснюються інтравагінальним введенням жінкам I групи мікронізованого прогестерону включно до 34 тижнів гестації. Також у пацієток II групи в II триместрі відбулося 2 (3,8%) передчасних пологів.

Крім того, слід відзначити достовірно нижчу частоту проявів напруження функціонування системи мати-плацента-плід в II триместрі у вагітних I групи: плацентарна дисфункція (ПД) – 9,3% проти 17,3% у вагітних II групи та преєклампсія – 7,4% проти 13,5% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Дані щодо перебігу III триместру вагітності наведено в таблиці 4.

**Таблиця 4.** Перебіг вагітності в III триместрі в досліджуваних групах, абс. ч. (%)

Ускладнення вагітності	I група, n = 54	II група, n = 50
Преєклампсія	7 (12,9)*	13 (26,0)
Плацентарна дисфункція	15 (27,7)*	26 (52,0)
Загроза передчасних пологів	10 (18,5)*	19 (38,0)
Передчасні пологи	2 (3,7)	5 (10,0)
Синдром затримки розвитку плода	4 (7,4)*	9 (18,0)
Гестаційна анемія	6 (11,1)*	10 (20,0)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Аналізуючи дані перебігу III триместру вагітності, бачимо, що частота загрози передчасних пологів є достовірно нижчою у вагітних I групи – 18,5% проти 38,0% у вагітних II групи ( $p < 0,05$ ). Передчасні пологи в I групі склали 3,7% випадків, в II групі – 10,0%.

За нашими даними, гестаційна анемія спостерігалась у вагітних обох груп, але достовірно нижчою її частота була в I групі вагітних – 11,1% проти 20,0% в II групі ( $p < 0,05$ ). Також достовірно нижчою в I групі вагітних порівняно з II була частота преєклампсії (12,9% проти 26,0%), ПД (27,7% проти 52,0%) та синдрому затримки розвитку плода (7,4% проти 18,0%) ( $p < 0,05$ ).

Дані щодо клінічного перебігу пологів представлені в таблиці 5.

**Таблиця 5.** Клінічний перебіг пологів у досліджуваних групах, абс. ч. (%)

Клінічний перебіг	I група, n = 54	II група, n = 50
Пологи в строк	52 (96,3)	45 (90,0)
Передчасні пологи	2 (3,7)	5 (10,0)
Природний шлях	34 (63,0)*	18 (36,0)
Кесарів розтин	20 (37,0)*	32 (64,0)*

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Як видно з представлених даних, пологи в строк у вагітних I групи відбулися в 96,3% випадків, тоді як в II групі – у 90,0%. Частота розродження через природнийпологовий шлях була достовірно вищою у жінок I групи – 63,0% проти

36,0% у II групі ( $p < 0,05$ ), тоді як частота розродження шляхом кесаревого розтину відповідно була достовірно нижчою в I групі (37,0% проти 64,0% у II групі,  $p < 0,05$ ).

Серед основних ускладнень пуерперального періоду в породиль I групи звертає увагу достовірно нижчий рівень анемії: 18,5% проти 28,0% в II групі ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, це пов'язано з тим, що жінки II групи переважно були розроджені (64,0%) шляхом операції кесаревого розтину, де крововтрата в середньому склала до 750,0 мл.

Гестаційний вік новонароджених в обстежених нами вагітних складав від 33 до 40 тижнів. Одноплідні вагітності становили 100,0% в обох групах. Всього народилось 52 живі дитини, з яких недоношені були тільки в II групі жінок після екстракорпорального запліднення (в терміні гестації 33 та 35 тижнів), їхня частка склала 9,3%. Стан новонароджених наведено в таблиці 6.

**Таблиця 6.** Стан новонароджених, що народилися в досліджуваних групах, абс. ч. (%)

Стан дитини	Діти жінок I групи, n = 54	Діти жінок II групи, n = 50
Задовільний	44 (81,5)*	32 (64,0)
Асфіксія легкого ступеня	8 (14,8)*	10 (20,0)
Асфіксія середнього ступеня	2 (3,7)*	6 (12,0)
Тяжка асфіксія	–	2 (4,0)
Затримка розвитку плода	6 (11,1)*	12 (24,0)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Згідно з даними, наведеними у таблиці 6, в жінок II групи в задовільному стані народилося 32 дитини (всього новонароджених було 50), що становить 64,0% випадків ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи перинатальні наслідки розродження, треба звернути увагу на достовірно нижчу частоту в I групі інтранатальної асфіксії різного ступеня тяжкості – 18,5%, яка в II групі склала 36,0% ( $p < 0,05$ ). Частота затримки розвитку новонароджених у пацієнток II групи складала 24,0%, в I групі – 11,1% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, малюки II групи народжувались з вірогідно нижчою оцінкою за шкалою Апгар порівняно з немовлятами I групи.

У неонатальному періоді в новонароджених від жінок II групи достовірно частіше спостерігалася постгіпоксична енцефалопатія (13,9%,  $p < 0,05$ ); геморагічний синдром (11,6%) і гіпербілірубінемія (6,9%) (табл. 7).

**Таблиця 7.** Перебіг неонатального періоду дітей з досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Неонатальні ускладнення	Діти жінок I групи, n = 54	Діти жінок II групи, n = 50
Постгіпоксична енцефалопатія	2 (7,4)*	4 (16,0)
Геморагічний синдром	1 (3,7)*	5 (20,0)
Гіпербілірубінемія	1 (3,7)*	3 (12,0)
Реалізація інтраамніального інфікування	–	4 (16,0)
Перинатальна смертність	–	5 (10,0)
Загалом	4 (14,8)*	16 (64,0)

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Захворюваність у ранньому неонатальному періоді дітей, народжених вагітними I групи, достовірно нижча порівняно з новонародженими жінок II групи – 4 (14,8%) випадки проти 16 (64,0%) ( $p < 0,05$ ). При цьому перинатальна смертність у II групі склала 10,0%, тоді як в I групі була відсутня.

Клінічну ефективність проведення прегравідарної підготовки за запропонованою нами методикою було підтверджено рівнями гормонів у сироватці крові. Так, у 87,5% вагітних I групи ми відзначали низьконормальні рівні ТТГ та висококонормальні рівні Т4віль, що є прогностично сприятливими показниками при індукції овуляції; в жінок II групи цей відсоток склав 61,3. Відмінності в показниках гормонів наведено в таблиці 8.

**Таблиця 8.** Динаміка рівня гормонів в обстежених вагітних обох груп, нмоль/л

Концентрація гормону		I група, n = 56	II група, n = 62
Естрадіол	5–6 тиж	2,8 ± 1,2	4,3 ± 1,6
	11–12 тиж	8,76 ± 1,1	9,78 ± 1,4
	18–20 тиж	32,3 ± 1,4	28,6 ± 1,4
	22–24 тиж	55,7 ± 1,6*	38,4 ± 1,8
	28–32 тиж	88,4 ± 1,4*	44,3 ± 1,6
Прогестерон	5–6 тиж	92,4 ± 6,3	104,7 ± 7,8
	11–12 тиж	126,2 ± 4,6	144,0 ± 3,8
	18–20 тиж	468,4 ± 21,2	218,6 ± 22,1
	22–24 тиж	767,2 ± 23,4*	431,3 ± 24,3
	28–32 тиж	968,4 ± 14,6*	449,2 ± 14,6

\* різниця достовірна порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$

Рівень прогестерону та естрадіолу прогресивно підвищувався у вагітних обох груп, проте достовірно вищу динаміку (в 3,7 рази в II триместрі порівняно з I) відзначено у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку. У вагітних II групи спостерігалася повільне зростання концентрації прогестерону, що свідчить про напруження функціонування системи мати-плацента-плід. Клінічно це проявлялось достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції та прееклампсії.

## ВИСНОВКИ

1. При застосуванні прегравідарної підготовки в жінок I групи з безпліддям на тлі патології ЩЗ відсоток настання вагітності був достовірно вищим – 60,9% проти 48,1% ( $p < 0,05$ ).

2. Рівнем гормонів в сироватці крові було показано клінічну ефективність проведення прегравідарної підготовки за запропонованою нами методикою. Так, у вагітних I групи ми відзначали низьконормальні рівні ТТГ та висококонормальні рівні Т4віль, що є прогностично сприятливими показниками при індукції овуляції. За рівнем прогестерону та естрадіолу у вагітних II групи відзначалося напруження функціонування системи мати-плацента-плід, що призвело до достовірно вищої частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

3. Аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних I групи показав достовірно нижчу частоту наступних ускладнень: загроза переривання вагітності в I триместрі (в 1,9 разів), загроза передчасних пологів (в 2,1 разу), гестаційна анемія III триместру (в 2,4 разу), плацентарна дисфункція (в 1,8 разів), прееклампсія (в 2,1 разу), синдром затримки розвитку плода (в 2,6 разів), що обумовило в них достовірно нижчу частоту абдомінального розродження (64,0%) та захворюваності новонароджених у ранньому неонатальному періоді (14,8%) ( $p < 0,05$ ).

4. Включення комплексу Ogestan® в схеми проведення прегравідарної підготовки жінок із безпліддям на тлі патології ЩЗ являє собою ефективний спосіб заміщення дефіциту найбільш важливих мікронутрієнтів та може бути рекомендовано до практичного використання.

Зважаючи на різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності, що, безсумнівно, пов'язано з функціональним станом тиреоїдної системи жінок та системи

мати-плацента-плід, діагностичні заходи будуть обґрунтованими тоді, коли вони спрямовані на виявлення жінок з патологією ЩЗ, проведення належної прекоцепційної підготовки, виявлення ранніх динамічних порушень у фетоплацентарному комплексі та їхню корекцію в даного контингенту жінок, що підкреслює актуальність дослідження в цьому напрямку.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

### 1. Перминова, С.Г.

Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Г. Перминова. – М., 2010. – 34 с.

### Perminova, S.G.

Infertility in women with thyroid pathology: principles of diagnosis, tactics of reference. Thesis abstract for PhD degree. Moscow (2010): 34 p.

### 2. World Health Organization.

Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. World Health Organization (2012).

### 3. De Groot, L., et al.

"Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab 97 (2012): 2543.

### 4. Hollis, B.W., Johnson, D., Hulsey, T.C., et al.

"Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness." J Bone Miner Res 26.12 (2011): 3001.

### 5. World Health Organization.

Fats and Fatty Acids in Human in Nutrition. Joint FAO/WHO Expert Consultation, November 10–24, 2008, Geneva, Switzerland.

### 6. Wolff, T., Witkop, C.T., Miller, T., Syed, S.B.

"Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med 150 (2009): 623.

### 7. Пустотина, О.А.

Роль фолатов в развитии осложненной беременности / О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Вып. 35.

### Pustotina, O.A., Akhmedova, A.E.

"The role of folates in the development of complications of pregnancy." Effective pharmacotherapy 35 (2014).

### 8. Pal Suren, et al.

"Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children." JAMA 6.309 (2013).

### 9. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (2015).

Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине. Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 8 с.

### Recommendations of the International Federation of Obstetricians and Gynecologists (2015).

Perfection of practical approaches in obstetrics and fetal medicine. Newsletter. Ed. by V.E. Radzinsky. Moscow. Editorial Board of the StatusPraesens Journal (2015): 8 p.

### 10. De-Regil, L.-M., et al.

"Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects." Cochrane Database Syst Rev 14.12 (2015): CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3

### 11. Di Renzo, G.C., et al.

"Guidelines for the management of spontaneous preterm labour." J Fetal Neonatal Med 24.5 (2011): 659–67.

### 12. American College of Obstetricians and Gynecologists.

"ACOG practice bulletin No. 130: prediction and prevention of preterm birth." Obstet Gynecol 120.4 (2012): 964–73.

### 13. Preterm Birth Prevention: Evidence-Based Use of Progesterone Treatment Issue Brief and Action Steps for Medicaid Health Plans (2014).

Available from: [http://www.mhpa.org/\_upload/PTBIssueBrief111714MHPA.pdf].

### 14. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., et al.

"Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data." Am J Obstet Gynecol 206 (2012): e1–19.

### 15. Cetingoz, E., Cam, C., Sakalli, M., et al.

"Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial." Arch Gynecol Obstet 283 (2011): 423–9.

### 16. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире.

Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года): Информационное письмо. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 4 с.

### Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world.

Resolution of the Expert Council within the framework of the 16th World Congress on Human Reproduction. Berlin, March 18–21, 2015. Information letter. Moscow. Editorial board of the StatusPraesens Journal (2015): 4 p.

### 17. Hassan, S.S., Romero, R., Vidyadhari, D., et al.; PREGNANT Trial.

"Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Ultrasound Obstet Gynecol 38.1 (2011): 18–31.

### 18. Zarutskie, P.W., Phillips, J.A.

"A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone." Fertil Steril 92.1 (2009): 163–9.

### 19. Vaisbuch, E., De Ziegler, D., Leong, M., et al.

"Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey." Reprod Biomed Online 28.3 (2014): 330–5.

### 20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.

"Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." Fertil Steril 103.4 (2015): e27–e32.

### 21. Kupka, M.S., Ferraretti, A.P., De Mouzon, J., et al.

"European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE." Hum Reprod 29.10 (2014): 2099–113. □

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Т.Г. Романенко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

**О.І. Чайка**, аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Мета дослідження:** підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на тлі патології щитовидної залози (ЩЗ), попередження невиношування вагітності, зниження частоти гестаційних ускладнень, покращення перинатальних наслідків та зниження неонатальної захворюваності.

**Дизайн дослідження.** Була обстежена 221 жінка з безпліддям на тлі патології ЩЗ. Пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. I групи склали 92 жінки з індукованою вагітністю (ІВ), які отримували прегравідарну підготовку: перорально комплексний мікронутрієнт Ogestan® (калію йодид в добовій дозі 150 мкг, фолієву кислоту 400 мкг, вітамін D 5 мкг, омега-3 жирні кислоти – 200 мкг докозагексаєнової кислоти, вітамін Е 12 мкг); мікронізований прогестерон (Утрожестан®) 200 мкг в II фазі менструального циклу інтравагінально. II групи склали 129 жінок з ІВ без прегравідарної підготовки.

**Результати.** В I групі жінок після індукції вагітності завагітніли 56 жінок (60,9%), в II групі – 62 жінки (48,1%). Рівнем гормонів в сироватці крові було показано клінічну ефективність проведення прегравідарної підготовки за запропонованою авторами методикою. Так, у вагітних I групи відзначалися низькономральні рівні ТТГ та високономральні рівні вільного Т4, що є прогностично сприятливими показниками при індукції овуляції. За рівнем прогестерону та естрадіолу у вагітних II групи відмічалось напруження функціонування системи мати-плацента-плід, що призвело до достовірно вищої частоти акушерських та перинатальних ускладнень. Аналіз перебігу вагітності та пологів в I групі показав достовірно нижчу частоту низки ускладнень, що обумовило достовірно нижчу частоту абдомінального розродження (64,0%) та захворюваності новонароджених у ранньому неонатальному періоді (14,8%).

**Висновок.** Включення комплексу Ogestan® в схеми проведення прегравідарної підготовки жінок із безпліддям на тлі патології ЩЗ являє собою ефективний спосіб заміщення дефіциту найбільш важливих мікронутрієнтів та може бути рекомендовано до практичного використання.

**Ключові слова:** патологія щитовидної залози, індукована вагітність, прегравідарна підготовка.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Т.Г. Романенко**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО им. П.Л. Шупика

**О.И. Чайка**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО им. П.Л. Шупика

**Цель исследования:** повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне патологии щитовидной железы (ЩЖ), предупреждение невынашивания беременности, снижение частоты гестационных осложнений, улучшение перинатальных исходов и снижение неонатальной заболеваемости.

**Дизайн исследования.** Была обследована 221 женщина с бесплодием на фоне патологии ЩЖ. Пациентки были распределены на две клинические группы. I группу составили 92 женщины с индуцированной беременностью (ИБ), которые получали прегравидарную подготовку: перорально комплекс микронутриентов Ogestan® (калия йодид в суточной дозе 150 мкг, фолиевую кислоту 400 мкг, витамин D 5 мкг, омега-3 жирные кислоты – 200 мкг докозагексаєнової кислоти, витамин Е 12 мкг), микронизированный прогестерон (Утрожестан®) 200 мкг во II фазе менструального цикла интравагінально. II группа (129 женщин) с ИБ не получала прегравидарную подготовку.

**Результаты.** В первой группе женщин после индукции беременности забеременели 56 женщин (60,9%), во II – 62 женщины (48,1%). Уровень гормонов в сыворотке крови показал клиническую эффективность проведения прегравидарной подготовки по предложенной авторами методике. Так, у беременных I группы отмечались низкономральные уровни ТТГ и высокономральные уровни свободного Т4, что является прогностически благоприятными показателями при индукции овуляции. По уровням прогестерона и эстрадиола у беременных II группы отмечалось напряжение функционирования системы мать-плацента-плод, что привело к достоверно более высокой частоте возникновения акушерских и перинатальных осложнений. Анализ течения беременности и родов у беременных I группы показал достоверно более низкую частоту ряда осложнений, что обусловило достоверно более низкую частоту абдомінального родоразрешения (64,0%) и заболеваемости новорожденных в раннем неонатальном периоде (14,8%).

**Вывод.** Включение комплекса Ogestan® в схемы проведения прегравидарной подготовки женщин с бесплодием на фоне патологии ЩЖ представляет собой эффективный способ замещения дефицита наиболее важных микронутриентов и может быть рекомендовано для практического использования.

**Ключевые слова:** патология щитовидной железы, индуцированная беременность, прегравидарная подготовка.

**CLINICAL EFFICACY OF PREGRAVID PREPARATION IN INDUCED PREGNANCY ON A BACKGROUND OF THYROID GLAND PATHOLOGY**

**T.G. Romanenko**, MD, professor at Obstetrics and Gynecology Department No. 1 of the P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

**O.I. Chaika**, postgraduate student at Obstetrics and Gynecology Department No. 1 of the P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

**The aim of study.** To increase the efficiency of reproductive function restoration in women with infertility on the background of thyroid gland pathology, prevent miscarriage, reduce the incidence of gestational complications, improve perinatal outcomes and reduce neonatal morbidity.

**Study design.** 221 women with infertility on the background of thyroid pathology were examined. Patients were divided into two clinical groups. The group I consisted of 92 women with induced pregnancies (IB) who received pregravid preparation: oral Ogestan® micronutrient complex (potassium iodide in a daily dose of 150 µg, folic acid 400 mg, vitamin D 5 µg, omega-3 fatty acids 200 mg docosahexaєnoic acid, vitamin E 12 mg), micronized progesterone (Utrogestan®) 200 mg in the II phase of the menstrual cycle was intravaginal. Group II (129 women) with IB did not receive pregravid preparation.

**Results.** In the group I 56 women (60.9%) became pregnant after induction of pregnancy, in the group II – 62 women (48.1%). The level of hormones in the serum showed the clinical effectiveness of pregravid preparation according to the method proposed by the authors. Thus, in pregnant women of group I low normal levels of TSH and high normal levels of free T4 were noted, which is a prognostically favorable index for the induction of ovulation. On the levels of progesterone and estradiol in pregnant women of group II, the stress of functioning of the mother-placenta-fetus system was noted, which led to a significantly high frequency of obstetric and perinatal complications. Analysis of the flow of pregnancy and childbirth in the group I showed a significantly lower frequency of a number of complications, which led to a significantly lower frequency of abdominal delivery (64.0%) and neonatal morbidity in the early neonatal period (14.8%).

**Conclusion.** The inclusion of the Ogestan® complex in the schemes of pregravid preparation of women with infertility on the background of pathology of the thyroid gland is an effective way to replace the deficiency of the most important micronutrients and can be recommended for practical use.

**Keywords:** thyroid pathology, induced pregnancy, pregravid preparation.