

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ “МАЙЧИН ДОМ” ЕАД

д-р Тоня Георгиева Станкова - Петкова

**Протичане на бременността и раждането при хипотироидни състояния
на щитовидната жлеза при едноплодна бременност**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Проф. Д-р Асен Иванов Николов, д.м.

София 2024 г.

Дисертационният труд е написан на 157 стандартни страници. Библиографската справка включва 171 заглавия, от които 8 на кирилица и 163 на латиница. Материалът е онагледен с 81 таблици и 16 фигури. Проучването е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет – София на 24.09.24 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.02.25 г. от 13:00 часа в аудитория на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, София, ул. „Здраве“ 2, ет.2 на открито заседание на научно жури в състав:

Председател:

1. Доц. д-р Сергей Светославов Славов, дм – вътрешен член

Членове:

2. Доц. д-р Мария Величкова Юнакова, дм - вътрешен член
3. Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, дм - външен член
4. Доц. д-р Петя Петрова Чавеева, дм - външен член
5. Проф. д-р Явор Димитров Корновски, дмн - външен член

Резервен членове:

1. Проф. д-р Иван Атанасов Костов, дмн-МУ-София – вътрешен член
2. Проф. д-р Стефан Миладинов Ковачев, дмн – външен член

Материалите по защитата са на разположение в научен отдел на МФ, МУ-София, ул. „Здраве“ 2

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	- Асистираны репродуктивни технологии
АТА	- Американска щитовидна асоциация
г. с.	- гестационна седмица
ЕЩА	- Европейска щитовидна асоциация
МАТ	- анти-микрозомални антитела (Anti-TPO Ab)
ППО	преждевременно пукнат околоплоден мехур
ПРМ	- последна редовна менструация
ПФД	- пелвиофетална диспропорция
ПФН	- пелвиофетална несъвместимост
СПОМ	- спонтанно пукнат околоплоден мехур
СЧП	- сърдечна честота на плода
Т3	- трийодтиронин
Т4	- тироксин
ТАТ	- анти-Тиреоглобулинови Антитела (Anti-Tg Ab)
ТСГ	- тироид-свързващия глобулин
ТСХ	- тироид-стимулиращ хормон
УЗ	- ултразвук
ЦС	- цезарово сечение
ЧХГ	- човешки хорион-гонадотропин
ВМІ	- (body mass index) индекс на телесното тегло
ДІО	- дейодиназа
fT3	- свободен трийодтиронин
fT4	- свободен тироксин
N	- брой
p	- ниво на значимост
PIGF	- плацентарен растежен фактор
pH	- концентрация на водородни катийони
RICU	- инструментална ревизия на маточна кухина
TRAb	- Антитела срещу TSH рецептор (Anti-TSHR/TRA)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Бременността оказва огромно влияние върху функцията на щитовидната жлеза, както на здрави пациентки, така и на тези с щитовидна дисфункция. Щитовидните заболявания са най-честите ендокринни заболявания, които се наблюдават по време на бременността, като в по-големия си процент това са хипотиреоидни състояния. Клиничният хипотиреоидизъм доказано в годините е свързан с множество усложнения за майката и плода, а през последните десетилетия с разбиране на щитовидната физиология през бременността и увеличаващия се брой проучвания, се установи огромният ефект и на субклиничния хипотиреоидизъм върху последните. Дефинициите, както на клиничния, така и на субклиничния хипотиреоидизъм, биват променяни през последните години, поради множеството изследвания и вариации в референтните интервали на ТСХ, подкрепяйки регионалното им определяне. Диагностицират се трудно, защото много от симптомите им се срещат нормално по време на бременност. Усложненията, които възникват зависят от тежестта на хипотиреоидизма, дали е адекватно лечението и кога е започнало, както и съпътстващите заболявания. Потенциалните усложнения включват аборт, хиперемезис гравидарум, преждевременни раждания, гестационен диабет, хипертония и прееклампсия, анемия, абрупцио на плацентата, постпартални хеморагии, ниско тегло при раждането, фетален дистрес, интраутеринна ретардация, интраутеринна смърт на плода и промени в нервното развитие на плода и поколението. Провеждането на скрининг – универсален или насочен, е ключов дебат в акушерството и ендокринологията. Ранната диагностика, навременното и адекватно лечение и поддържането на нормални за бременността стойности на щитовидните хормони минимизират риска от майчини и фетални усложнения и правят възможно износването на бременността до термин без сериозни последствия.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се изследва протичането и да се установят усложненията през бременността и раждането и да се оцени състоянието на новороденото при пациентки с хипотироидни състояния на щитовидната жлеза.

II .2. ЗАДАЧИ

1. Да се сравни честотата на усложненията на първата половина на бременността – кървене и ексцесивни повръщания при пациентки с хипотиреоидизъм и пациентки с нормална щитовидна функция. Да се установи и сравни честотата на репродуктивни неуспехи при пациентките с намалена и нормална щитовидна функция.
2. Да се анализират и сравнят продължителността на бременността, честотата на усложнения на бременността през втората ѝ половина – гестационен диабет, прееклампсия, ретардация на плода, анемия при пациентки с хипотиреоидизъм и пациентки с нормална щитовидна функция.
3. Да се анализират начина на родоразрешение и някои усложнения на раждането при пациентки с хипотиреоидизъм и пациентки с нормална щитовидна функция.
4. Да се оцени състоянието на новороденото при пациентки с хипотиреоидизъм и пациентки с нормална щитовидна функция.
5. Да се определи влиянието на отделни показатели на функцията на щитовидната жлеза върху усложненията на първа и втора половина на бременността, раждането и ранен послеродов период.
6. Да се сравнят и оценят различните видове скрининг за щитовидни заболявания по време на бременност и да се създаде модел за ранно откриване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза.

III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

III.1. Клиничен материал

Настоящото проучване има проспективен и ретроспективен характер според използваната методика за събиране на данните и проследяване на пациентките. Използван е клиничен материал от клиники по „Патология на бременността“ и „Родилна клиника“ към университетска болница „Майчин дом“, както и пациентки, проследявани по програма Майчино здравеопазване в МЦ „Неоклиник“. Проучването обхваща периода от **април 2017 до юли 2020 г.**, като са включени **325 пациентки**.

Критериите за включване на пациентки са:

- едноплодна бременност
- налични данни за функцията на щитовидната жлеза по време на бременността
- липса на доказани пренатално и с ултразвуково изследване данни за хромозомни аномалии
- бременността да е завършила с раждане след 22 г. с. и/или тегло при раждането >600 г. Срокът на бременността е определен според ПРМ и/или датата на ембриотрансфер, фетална биометрия и зрялост на плода при раждането.

Критериите за изключване на пациентки от изследването са:

- бременни с тежки придружаващи заболявания (предхождащи или свързани с бременността)
- хипертиреоидни състояния на бременната

За постигане на целта и решаване на поставените задачи в проучването включените 325 бременни, са разделени в следните работни групи, в зависимост от състоянието на щитовидната функция:

- **Първа група I - изследвана група** - пациентки от 26 г.с. до 42 г.с., със заболяване на щитовидната жлеза, протичащо с хипотиреоидизъм, състояща се от 195 пациентки

- **Втора група II - контролна група** - пациентки от 26 г.с. до 42 г.с., които имат нормален еутиреоиден статус и са отрицателни за анти тироидни антитела, състояща се от 130 пациентки. Срокът на бременността е определен според ПРМ и/или датата на ембриотрансфер, фетална биометрия и зрялост на плода при раждането.

Честотата на придружаващите заболявания и наблюдаваните усложнения е по-голяма от общата популация, т.к. в болница „Майчин дом“ са концентрирани повече високо рискови бременни.

- За определяне честотата на щитовидни заболявания сред бременните и приложението на универсален скрининг сред тях са изследвани проспективно 133 бременни, на които е направен универсален скрининг при първа визита при

акушер-гинеколога в МЦ „Неоклиник“, като е изследван само ТСХ. Критериите за включване са: потвърдена едноплодна втредматочна бременност; критерии за изключване: тежки съпътстващи заболявания, бременност, завършила преди 26 г.с.

- За да установим честотата на гестационен диабет в изследваните от нас групи, изключихме пациентките, които имат ИЗЗД, като в изследваната група остават 179 пациентки, а в контролната - 130 пациентки.
- За да установим влиянието на хипотиреоидизма като самостоятелен фактор по отношение на ретардация на плода в групите сме изключили усложнения на бременността като прееклампися, гестационен и захарен диабет, тютюнопушене, а при фетус мортус - прееклампися, гестационен и захарен диабет, абрупцио на плацентата и малформации на плода, установени след раждането.

III.2 Използвани класификации и дефиниции

- Спонтанен аборт - Прекъсване на бременността преди навършване на 22 г. с. или при тегло на плода под 600 грама [Наредба No32 от 30 Декември 2008 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Акушерство и Гинекология". Държавен Вестник, 3 Декември 2010 г. бр.95].
- Абрупцио на плацентата - преждевременно отлепване на нормално прикрепена плацента преди започване на третия период на раждането.
- Плацента превия се диагностицира, когато долният ръб на плацентата е на < 2 см. от ОИСС (според ултразвуково изследване).
- За поставяне на диагноза гестационен диабет се извършва орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) между 24-28 г. с. С най-добра диагностична стойност са критериите на Международната асоциация за изучаване на диабет по време на бременност (IADPSG). За поставяне на диагнозата гестационен диабет трябва да има поне един от критериите: Кръвна захар на пациента на гладно >5.1mmol/l, на 60-та минута – над 10 mmol/ l, на 120-та минута - над 8.5 mmol/ l. Според СЗО кръвната захар на гладно трябва да е до 5.1 mmol/l а на 120-та минута – до 7,8 mmol/ l.
- Прееклампися - Използвана е общоприетата за клиничната практика и изследователски цели класификация на American College of Obstetricians and Gynecologists. Според нея критерии за поставяне на диагноза са следните симптоми:
 - Хипертония – състояние, при което систолното АН е ≥ 140 mmHg, а диастолното АН е ≥ 90 mmHg, при две и повече измервания на АН след 20-та г. с.58
 - Протеинурия – наличие на уринарен протеин в концентрации по-високи от 0,3g/l за 24 ч. или при концентрация от 1 g/l при две или повече изследвания в рамките на 6 часа.
- Анемия - За долна граница на хемоглобина в III триместър в нашето проучване приехме 110 g/., както се препоръчва от СЗО.
- Предтерминно раждане дефинирахме като раждане на плода преди да е завършена 37-ма гестационна седмица (259 дни от датата на ПРМ).

- Определение за SGA - тегло на новороденото под 10-и персентил за съответната гестационна възраст. Зрелостта на плода е определена от неонатолог след раждането, като е използвана скала на Hoepffner W, Rautenbach M.
- Състоянието на новороденото е определено по АПГАР на 1 и 5 мин. от раждането.

Ш.3. Методи

Проследяването хода на бременността, родовия процес, състоянието на плода, раждащата и новороденото е извършено с помощта на четири групи методи:

1. Клинични методи
2. Апаратни методи
3. Параклинични методи
4. Епидемиологични методи

Ш.3.1. Клинични методи

- Акушерски статус и акушерско изследване

С цел определяне на акушерския статус е прилаган класически гинекологичен преглед с оглед и бимануална палпация при постъпване на пациентките и в хода на лечението. За да избегнем субективния фактор и индивидуалните различия в клиничната преценка, прегледът е повторен в някои от случаите от наблюдаващия лекар.

- Определяне Аргар скор на новороденото

Оценката за състоянието на новороденото след раждането се извършва чрез определяне на Аргар скор от неонатолог. Това е бърз ориентиран метод, който дава информация за състоянието на новороденото, за нуждата от реанимация, както и за нейната ефективност. Оценяват се с 0, 1 или 2 точки, пет признака (дишане, сърдечна дейност, цвят на кожата, мускулен тонус и реактивност), сумират се и резултатът оформя Аргар скор на детето. Определихме Аргар скор на 1-ва и 5-та минута, като оценката на 1-ва минута показва необходимостта от първична реанимация, а определящ за последващото състояние на новороденото е Аргар скор на 5-та минута.

Ш.3.2. Апаратни методи

- Образна диагностика-ултразвуков метод

Приложен е при всички пациентки за определяне гестационния възраст, за измерване на BPD, HC, FL, AC в мм (по биометрични показатели); за уточняване положението на плацентата и степента и на зрялост; за определяне количеството на околоплодна течност. По отношение на липса на фетални аномалии сме използвали данни от протокол за фетална морфология, проведен от сертифицирани специалисти и резултати от инвазивни манипулации. Използвани са апарти Kranzbuhler (Germany), Medison Kranzbuhler (Germany), Medison, General Electric Aloka 1700.

- Кардиотокография

На всички пациенти е извършвано кардиотокографско изследване за оценка на характеристиките на сърдечната дейност на плода и маточната активност със скорост на движение на хартията 1см./мин. Отчитани са брой, честота, продължителност и интен-

зитет на маточните контракции, както и основна сърдечна честота на плода, нейната вариабилност и реактивност и периодичните промени на детските сърдечни тонове.

- **Антропометрия**

При хоспитализацията са измерени ръста в сантиметри и теглото на родилките в килограми. Използван е медицински кантар с механично определяне на теглото и сантиметър. Данните за изходното тегло са получени от анамнезата. Антропометрични методи са приложени при всички новородени непосредствено след раждането. Измерени са теглото на електронна везна в грамове и ръста и обиколка на главата в сантиметри с шивашки метър.

- **Кръвно налягане и пулс**

Общото състояние на родилките се оцени, чрез изследване на виталните показатели – дишане, цвят на кожата, измерване на пулс и кръвно налягане. Кръвното налягане се измери с механичен сфингоманометър в mmHg.

Ш.3.3. Параклинични методи

На всички пациентки са изследвани кръвни показатели, урина, ТСХ, като пробите са изпращани в лицензирани клинични лаборатории.

- **Лабораторни изследвания**

От лабораторните изследвания използвахме пълна кръвна картина с акцент върху хемоглобин, биохимия с акцент глюкоза, урина, ТСХ, fT4, ТАТ и МАТ. В групата със заболяване на щитовидна жлеза ОГТТ е направен на 41 пациентки, а в групата на контролите при 15.

Ш.3.4. Епидемиологични методи

- Информационен метод: първичната медико-социологическата информация е взета от документите (лист „История на заболяването“) на хоспитализираните пациентки
- Анкетен метод - за целите на проучването е разработен въпросник с 32 въпроса относно следните основни области:
 - Социално-икономическо положение на майката: местожителство, тютюнопушене (2 въпроса);
 - Фамилна обремененост – за заболявания на щитовидната жлеза и за диабет (2 въпроса);
 - Щитовиден статус на пациентката – наличие на заболяване, стойности на ТСХ, fT4, ТАТ, МАТ, прием на медикаменти, дозировка (7 въпроса);
 - Анамнестични данни за протичане на предходна бременност (4 въпроса);
 - Здравно състояние на майката по време на бременността и ползвани здравни услуги (2 въпроса);
 - Данни за протичане на настоящата бременност – метод на концепция, брой фетуси, срок на бременността, кръвене и емезис/хиперемезис по време на бременността, брой хоспитализации и срок, анемия при хоспитализация при раждане, интраутеринна ретардация, гестационен диабет, УЗ малформации на плода, тахикардия на плода, усложнения на бременността (15 въпроса).

- ✚ Всички пациентки с абнормални стойности на ТСХ или силно повишени стойности на антителата са насочени за консултация с ендокринолог. При пациентките със заболяване на щитовидната жлеза е провеждано съпътстващо наблюдение от ендокринолог един път месечно с изследване на лабораторните показатели и контрол на терапията. Всички пациентки, при които е установен хипотиреоидизъм, са започнали терапия с Еутирокс, която е продължила през цялата бременност.

III.4. Статистическа обработка на резултатите

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13.0. Същият софтуерен продукт е ползван и за обработка на прогностичните фактори.

Използвани са следните статистически методи:

1. Дескриптивна статистика

средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция; стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването; 82 честотни таблици - абсолютни честоти (n) – броя на единиците в отделно взета група; относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

3. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – за проверка на формата на честотните разпределения (проверката е спрямо формата на нормалното разпределение).

4. Т-тест при две независими извадки (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

7. Рос-анализ

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната стойност на нивото на значимост (p) е по-малка от α .

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВКЛЮЧЕНИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО ПАЦИЕНТКИ. ЧЕСТОТА НА РАЗЛИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА, ПРОТИЧАЩИ С ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ.

IV.1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВКЛЮЧЕНИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО ПАЦИЕНТКИ

В нашето проучване с цел анализиране на протичането на бременността и раждането и усложненията, свързани с тях, при едноплодна бременност, протичаща с хипотиреоидно състояние, включихме 195 бременни с хипотиреоидизъм и 130 пациентки в контролна група без заболяване на щитовидната жлеза.

За периода, който изследвахме това са всички бременни, за които знаем, че са с изследвани щитовидни хормони, както и тези, при които има отбелязано Заболяване на щитовидната жлеза като придружаващо заболяване.

IV.1.1.1. Възрастова характеристика на групите

Възрастовото разпределение в двете групи е със средни стойности, показани в Таблица 1. Средната възраст на пациентките със заболяване на щитовидната жлеза е 32,52 години, а в контролната група е 30,55 години. В групата с хипотиреоидизъм най-младата жена е на 20 години, а най-възрастната на 53 години. В контролната група най-младата жена е на 18 години, а най-възрастната на 42 години. При анализ на разпределението в двете групи бихме могли да кажем, че е нехомогенно, малката разликата в двете групи не би променила статистически резултатите, защото средната възраст е над 30 години, критерий, който е включен в определяне на пациентките като високо-рискови за развитие на щитовидно заболяване. Получените резултати отговарят на възрастовата характеристика на раждащите в Майчин дом.

Табл. 1 Средна възраст на пациентките в групата с хипотиреоидно заболяване през бременността и контролната група

Група	N	Mean	SD	Min	Max
Пациенти	195	32,52	4,97	20,00	53,00
Контроли	130	30,55	4,72	18,00	42,00

IV.1.1.2. Антропометрични показатели

Средният BMI в началото на бременността в групата на пациентките с хипотиреоидизъм е 23,55, а при контролната група е 22,01, като при сравнение се вижда, че има статистическа разлика по този показател ($p < 0,05$). Средният BMI в края на бременността в първата група е 28,30, а в контролната – 27,22, като не се открива статистическа разлика ($p > 0,05$). (Табл. 2) Можем да смятаме, че по-високият BMI в началото на бременността е свързан с по-голяма честота на заболяването.

Табл. 2 Среден BMI, минимален и максимален BMI, стандартно отклонение на бременните пациентки в двете групи

BMI	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
BMI (начало)	Пациенти	195	23,55	6,09	15,63	51,02	0,014
	Контроли	130	22,01	4,45	15,97	39,33	
BMI (край)	Пациенти	195	28,30	5,95	19,53	56,69	0,101
	Контроли	128	27,22	5,48	18,42	60,14	

По-точен показател за влиянието на теглото, посочван в литературата, е средното наддаване на килограми в хода на бременността. В Табл. 3 сме представили получените резултати, от които е видно, че не съществува статистическа разлика по отношение на този показател в двете групи ($p > 0,05$).

Табл. 3 Нарастване на теглото на пациентките в хода на бременността

	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Нарастване на теглото	Пациенти	195	13,21	4,93	-2,00	28,00	0,151
	Контроли	128	14,44	10,24	3,00	118,00	

IV.1.1.3. Характеристика на групите по паритет и гравидитет

Средният гравидитет в групата с хипотиреоидизъм и контролната група е представен в Табл. 4. В групата на пациентките с хипотиреоидизъм процентът на първи бременности е 47,2% ($n=92$). Повече от една бременност имат респективно 52,8% ($n=103$) от тях. Във втората група бременните за пръв път са доста по-висок процент- 66,9% ($n=87$), докато броят на пациентките с повече бременности намалява 33,1% ($n=43$). $P=0,009$

Средният паритет в групата с хипотиреоидизъм и контролната група е представен в Табл. 5. При изследване на паритета в групата със заболяване процентът на първораждащи значително се увеличава (сравнено с гравидитета) – 60,3% (117/195), докато този в контролната група не се променя съществено – 71,5% (93/130). Разликата в този показател може да се обясни с анамнезата за по-голям брой репродуктивни неблагоприятия в миналото в първата група.

Табл. 4 Разпределение на пациентките според поредност на бременността при пациентките с хипотиреозидизъм и в контролната група

Гравидитет		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
1	N	92	87	179	0.009
	%	47,2%	66,9%	55,1%	
2	N	64	29	93	
	%	32,8%	22,3%	28,6%	
3	N	25	8	33	
	%	12,8%	6,2%	10,2%	
4	N	8	5	13	
	%	4,1%	3,8%	4,0%	
5	N	5	0	5	
	%	2,6%	0,0%	1,5%	
6	N	1	1	2	
	%	0,5%	0,8%	0,6%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

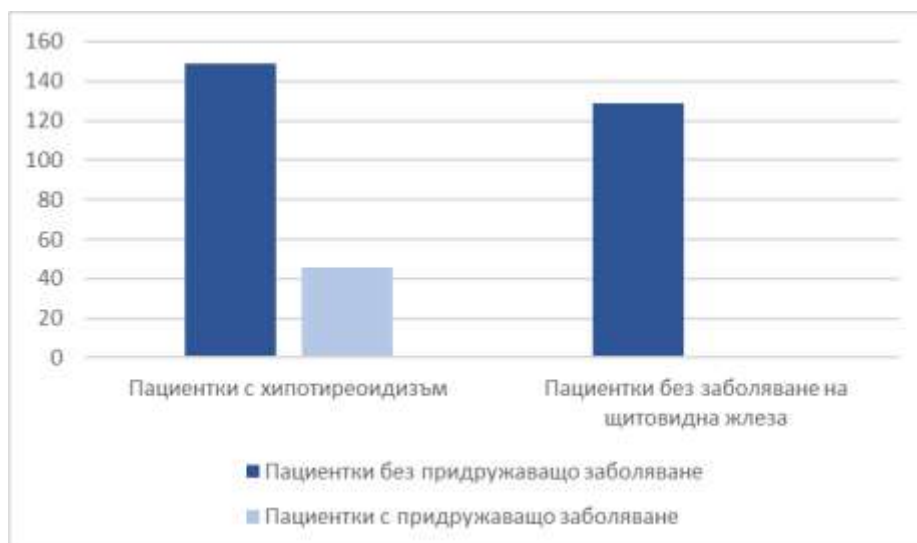
Табл. 5 Разпределение на пациентките според поредност на бременността при пациентките с хипотиреозидизъм и в контролната група

Паритет		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
0	N	117	93	210	0.090
	%	60,3%	71,5%	64,8%	
1	N	69	31	100	
	%	35,6%	23,8%	30,9%	
2	N	8	5	13	
	%	4,1%	3,8%	4,0%	
4	N	0	1	1	
	%	0,0%	0,8%	0,3%	
Общо	N	194	130	324	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

IV.1.1.4. Придружаващи заболявания

За да определим рисковите фактори, влияещи върху заболяемостта от хипотиреозидизъм и върху възможните усложнения на бременността, свързани с нея, направихме анализ на придружаващите заболявания в двете групи. В изследваната група 23,6% (46/195) от пациентките имат поне още едно заболяване, докато в контролната група само 1/130 съобщава за спорадична артериална хипертония, която не подлежи на постоянно лечение (0,8%) (Фиг.1).

Фиг. 1 Пациентки с и без придружаващи заболявания в двете групи



Важно е да отбележим, че при подбора на пациентите в контролната група, са изключени пациентките със сериозни придружаващи заболявания, които сме сметнали, че биха били независим рисков фактор за усложнения на бременността. При последващ анализ на усложненията на бременността в изследваната група, сме проследили връзката им с евентуално налично придружаващо заболяване.

Фиг. 2 Процентно разпределение на придружаващите заболявания в групата на пациентките с хипотиреоидизъм



Прави впечатление, че преобладават тези с аутоимунен характер – ИЗЗД – 8,2% (16/195), астма – 1,5% (3/195), витилиго – 2,1% (4/195), мултиплена склероза – 1% (2/195) - общо 12,7% (25/195) от пациентките (Фиг.2).

Обсъждане. Получените резултати по отношение общите характеристики на бременните по някои показатели се различават от описаните в литературата.

При анализа на възрастовото разпределение бихме могли да кажем, че то не е хомогенно. Сочените в литературата данни за по-голяма честота на щитовидните заболявания при пациентките над 30 години при нас не се потвърдиха или поне не се установи статистически значима разлика с контролната група. Това, което прави впечат-

ление и в двете групи е по-големият брой на пациентките във възрастта 30-35 год., което обясняваме с тенденцията в страната през последните години за раждане след достигане на финансова стабилност.

Смята се, че високото тегло на бременната в началото на бременността има значение като индивидуален рисков фактор за развитие на хипотиреоидизъм. В нашето проучване изследване на теглото на пациентките преди бременността в изследваната и контролната група показва статистически значима разлика. Препоръчва се тези пациентки да имат по-добър хранителен и двигателен режим с цел намаляване на риска.

В няколко проучвания се поставя въпросът за значението на гравидитета и паритета за заболяванията на щитовидната жлеза, особено на хипотиреоидните състояния. Авторите докладват по-висока честота на заболявания при мултигравидите, сравнение с примигравидите. Субклиничният хипотиреоидизъм предразполага към клиничен хипотиреоидизъм в бъдеще, още повече при последваща бременност. Установява се и по-висок титър на МАТ с всяка следваща бременност. Можем да предполагаваме, че високият титър на МАТ в първата бременност, ще повиши дефицита на щитовидни хормони в бъдеще. В нашето проучване резултатите съвпадат с горепосочените, като имаме по-голям процент мултигравиди и мултипари при пациентките с хипотиреоидизъм, сравнение с контролната група без заболяване на щитовидната жлеза.

При анализ на придружаващите заболявания на пациентките с хипотиреоидизъм установихме голяма честота на тези с автоимунен характер; това съвпада с множество други проучвания, които обясняват събитието с автоимунни механизми и общи патофизиологични връзки. Връзката на щитовидните заболявания с ИЗЗД например отдавна е доказана, като обясненията се крият от една страна в хипотиреоидизма като промоутър на инсулинова резистентност, от друга - в определящата роля на плацентата като фетален ендокринен орган, който има централна роля в развитието на инсулинова резистентност по време на бременността. Наличието на установените придружаващи заболявания има огромно значение за развитието на усложнения на бременността и предполага по-голяма честотата сред изследваните пациентки.

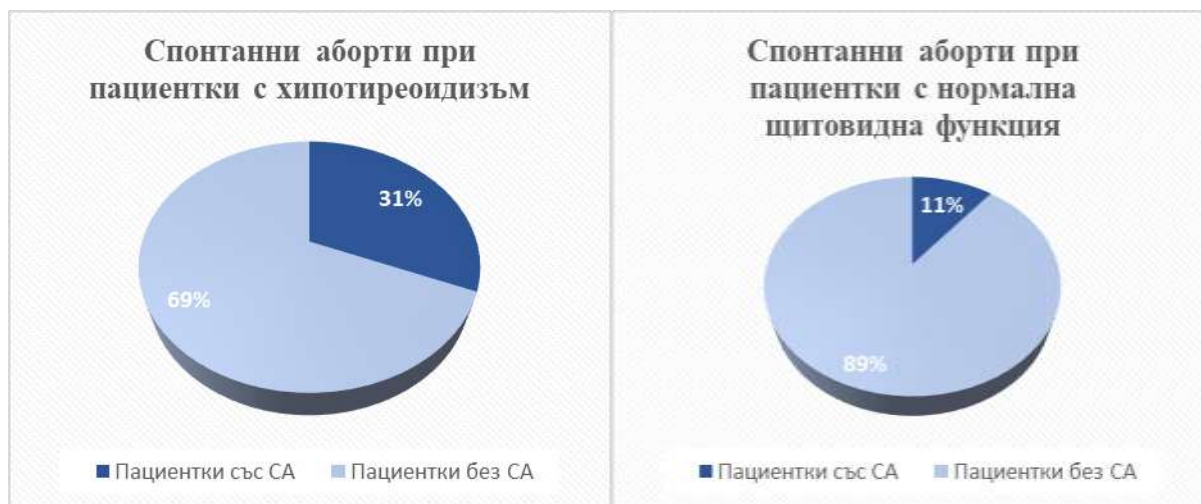
На базата на получените от нас резултати и литературната справка, можем да заключим, че:

- 1) По-високият ВМІ в началото на бременността е свързан с по-голяма честота на хипотиреоидизъм по време на бременност.
- 2) Наличието на хипотиреоидизъм не води до по-голямо наддаване на тегло по време на бременността.
- 3) Хипотиреоидизъм се среща по-често при пациентките, бременни за втори или пореден път.
- 4) Пациентките с хипотиреоидизъм по-често боледуват от придружаващи заболявания с автоимунен характер.

IV.1.1.5. Предшестващи спонтанни аборти

Изследвахме броя на предшестващи спонтанни аборти при всички пациентки чрез анкетен метод с уточнение в коя седмица на бременността се е случил. Изключихме броя на абортите по желание. Разделихме пациентките в две групи – пациентки с хипотирео-

идизъм (n=195) и контролна група (n=130). Установихме статистически значима разлика в двете групи, като 31,3% (61/195) от пациентите в първата група и 10,8% (14/130) от пациентките във втората група са претърпели поне един спонтанен аборт в миналото (Фиг. 3,4) при $p < 0,001$. Наблюдава се три пъти по-голяма честота в изследваната група, сравнение с контроли. Това съвпада с повечето проучвания, които доказват по-голям брой репродуктивни неуспехи и аборти в ранна бременност при пациентките с хипотиреоидизъм.



Фиг.3 Честота на пациентките със СА в групата с хипотиреоидизъм

Фиг.4 Честота на пациентките със СА в групата в нормален щитовиден статус

От получените резултати прави впечатление, че в групата със заболяване се установява анамнеза за поне един спонтанен аборт при голям процент от пациентките - 22,1% (43/195), а при 9,2% (18/195) от тях има повече от един. В контролната група честотата е по-ниска - 7,7% (10/130), а само при 3,1% (4/130) от пациентките има анамнеза за повече от един спонтанен аборт.

При всички пациентки бяха събрани данни в коя гестационна седмица се е случил спонтанният аборт, съответно ако са два и повече – гестационната седмица на всеки от тях. В групата с хипотиреоидизъм средният срок за спонтанен аборт е бил 8,54 г.с. (SD 3,78, Max 23 г.с), докато в контролната група е бил по-рано с една седмица – 7,21 г.с. (SD 2,29 Max 11 г.с.) при $p=0,263$. В групата с хипотиреоидизъм има 7 (7/61) аборта след 12г.с. до 23 г.с., като при 5 от тях пациентките са с увеличени антитела в настоящата бременност (но не знаем стойностите им при предходната). При 4 от тях е завишен МАТ (но не и ТАТ) – до 120 и при една е завишен ТАТ (но не и МАТ) – 300.

IV.1.1.5.1 Предшестващи спонтанни аборти. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Анализирахме честотата на спонтанни аборти в зависимост от заболяването на щитовидната жлеза – при пациентки с Тиреоидит на Хашимото (n=112) и при пациентки с хипотиреоидно състояние и нормални антитела (n=66), тъй като голям процент от

проучванията свързват наличието на антитела с увеличение честотата на абортите. Установихме 36,6% (41/112) при Първата подгрупа и 22,7% (15/66) във Втората подгрупа при $p=0,054$ – статистически разликата не е значима, но същевременно потвърждава тенденцията за по-голям риск от аборт при положителните за антитела бременни (Табл. 6).

Табл. 6 Честота на абортите при пациентки с Тиреоидит на Хашимото и пациентки с хипотиреоидизъм

Аборти		Групи		Общо	p
		Тиреоидит на Хашимото	Хипотиреоидизъм		
не	N	71	51	122	0,054
	%	63,4%	77,3%	68,5%	
да	N	41	15	56	
	%	36,6%	22,7%	31,5%	
Общо	N	112	66	178	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Според някои от проучванията освен наличието на антитела, голямо значение за протичането на първата половина на бременността и съответно спонтанните аборт, има количеството антитела. Затова изследвахме и пряката зависимост при наличие на антитела $TAT > 300$ и $MAT > 300$, които се установиха при малък процент от пациентките ни, но не установихме статистически значима разлика

Обсъждане. Честотата на предхождащи спонтанни аборт в нашето проучване е много по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм, сравнено с бременните с нормална щитовидна функция – 31 срещу 11%. Това отговаря на множеството международни проучвания, които свързват и клиничния и субклиничен хипотиреоидизъм на първо място с увеличена честота на аборт и репродуктивни неуспехи. За този процес все още няма обяснение, като се предполагат множество молекулярни механизми, неправилния процес на плацентация при тези пациентки, както и увреждащото действие на щитовидната дисфункция върху самия ембрион, особено върху нервната му система. В нашето проучване само при пациентките с хипотиреоидизъм, но не и в контролната група, има аборт след първи триместър на бременността, с честота 11,47%. Подобни резултати открихме само в едно проучване на Casey et al., който докладва завишен риск от аборт в интервала 13-20 г.с. – OR 2,03 (95% CI 0,89, 4,64) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм. Нашите резултати показват и по-късен среден срок на спонтанни аборт в групата с хипотиреоидизъм (8,54 г.с. срещу 7,21 г.с. при контроли), като смятаме, че освен, че няма статистическа значимост, това се дължи и на наличието на не малко аборт след 12 г.с., които изместват границата.

Честотата на хабитуални аборт в нашето проучване е 9,2% в групата с хипотиреоидизъм, сравнено с 3,1% в контролната група. В актуален мета-анализ – при 12,9% от пациентките с 2 и повече аборт е установен субклиничен хипотиреоидизъм (95% CI, 0%–35.2%; I2 99%). Погледнато от биологична гледна точка се предполага повтарящите се загуби на бременността да се дължат на патология, която е постоянно персистираща и

оказва влияние върху бременността, каквито са щитовидните заболявания, вместо на случайно възникващи хромозомни грешки и неправилна имплантация.

В друго проучване, на Gameil et al. не се установява значително повишен риск за хабиутални аборти до 20 г.с. при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм (OR 1.44, 95% CI = 0.81–2.57, P = 0.132.), докато имаме 4 пъти завишен риск при бременни с клиничен хипотиреоидизъм и положителните за антитела (OR 4.04, 95% CI = 2.08–7.96, P < 0.001).

Честотата на 2 и повече спонтанни аборта и в контролната група на нашето проучване е малко по-висока от докладваната в различните международни проучвания (1-2%), като смятаме, че това се дължи на провеждането му в болница, обслужваща голям процент патологични бременности.

Много от проучванията откриват силна зависимост между автоимунността и риска от аборт; нашите резултати също показаха по-висока честота на аборти при пациентките с Тиреоидит на Хашимото, сравнено с тези, които са с нормални стойности на антителата, но разликата не е статистически значима. При пациентки с много високи стойности на антителата ние не установихме разлика в репродуктивните неуспехи, сравнено с хипотиреоидизъм без автоимунна генеза; докато Bliddal et al. и Negro et al. установяват пряка зависимост между стойностите на МАТ и ТСХ с риска от аборт.

Изводи:

1. Честотата на спонтанни аборти е по-висока при бременни с хипотиреоидизъм, сравнено с еутироидни пациентки.
2. Спонтанните аборти във Втори триместър на бременността са по-чести при пациентките с хипотиреоидизъм, сравнено с еутироидни пациентки.
3. При бременните с хипотиреоидизъм имаме по-голяма честота на хабиутални аборти сравнено с бременните с нормална щитовидна функция.

IV.1.2. ЧЕСТОТА НА РАЗЛИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА, ПРОТИЧАЩИ С ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ.

IV.1.2.1. Разпределение на заболяванията на щитовидната жлеза

В настоящото проучване си поставихме за цел да определим честотата на различните заболявания на щитовидната жлеза по време на бременност, с основен акцент тези, които протичат с хипотиреоидно състояние. Снета беше подробна анамнеза на пациентките и бяха изследвани ТСХ, fT4, ТАТ, МАТ в първи триместър на 325 пациентки, от които 195 със заболяване на щитовидната жлеза и 130 с нормален щитовиден статус. Разпределението е представено в Табл. 7 и резултатите съвпадат с резултатите от подобни проучвания, проведени през последните 5 години в Европа.

Табл. 7 Разпределение на заболяванията на щитовидната жлеза по видове

Заболяване на щитовидната жлеза - Диагноза		Група		Общо
		Пациенти	Контроли	
Тиреоидит на Хашимото	N	114	0	114
	%	58,4%	0,0%	34,5%
Хипотиреозидизъм	N	68	0	68
	%	34,8%	0,0%	20,3%
Дифузна струма	N	7	0	7
	%	3,5%	0,0%	1,8%
Пациентки с резецирана жлеза след карцином	N	6	0	6
	%	3,1%	0,0%	1,5%
Хипотироксинемия	N	0	1	1
	%	0,0%	0,8%	0,3%
Общо	N	195	130	325
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Обсъждане. Най-честото заболяване на щитовидната жлеза, протичащо с хипотиреозидизъм е Тиреоидитът на Хашимото. Смята се, че в огромния си процент се дължи на дефицит на Йод. В някои проучвания авторите докладват до 90% автоимунност, но обикновено честотата му е два пъти по-голяма от тази на хипотиреозидизма без завишени антищитовидни антитела. В нашето проучване също основната диагноза на изследваните пациентки с хипотиреозидно състояние е Тиреоидит на Хашимото. Увеличените антищитовидни антитела според много проучвания се асоциират като самостоятелен фактор с повишена честота на спонтанни аборти, прееклампсия и други усложнения на бременността. За целта при анализ на резултатите на много места сме отчели допълнително влиянието на антителата върху изследвания показател.

IV.2. УСЛОЖНЕНИЯ НА ПЪРВАТА ПОЛОВИНА НА БРЕМЕННОСТТА.

IV.2.1. Повръщане в ранна бременност

Установени са общи механизми чрез ЧХГ между хипотиреозидизма през бременността и ексцесивните повръщания. Всички пациентки (n=325) бяха разпитани за повръщане през първи триместър на бременността и бяха отбелязани пациентките, при които е имало >5 повръщания на ден за повече от 7 дни. Общо 10,5% (34/325) от всички пациентки съобщиха за гореспоменатите оплаквания. Разделени бяха в две групи – I група – пациентки с хипотиреозидизъм (n=195) и II група – пациентки с нормална щитовидна функция (n=130). Установихме завишен процент на ексцесивни повръщания в първата група – 14,9% (29/195) в сравнение с Втора група – 3,8% (5/130) при p – 0,001 (Табл.8).

Табл. 8 Честота на ексцесивни повръщания при пациентки с хиперемезис и с нормална щитовидна функция

Ексцесивни повръщания		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
Не	N	166	125	291	0,001
	%	85,1%	96,2%	89,5%	
Да	N	29	5	34	
	%	14,9%	3,8%	10,5%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

IV.2.1.1. Повръщане в ранна бременност. Влияние на функцията на щитовидна жлеза

Анализирахме корелацията между ексцесивните повръщания през ранна бременност и показателите за функция на щитовидна функция - ТСХ в I, II и III триместър, fT4 в I, II и III триместър, ТАТ и МАТ, тъй като различните проучвания докладват противоречиви данни. Не установихме статистически значима разлика в групите. Единствено направи впечатление по-високият процент понижено fT4 в първи триместър при $p=0,094$, като това съвпада и с други проучвания, но извадката е много малка.

IV.2.2. Кървене по време на бременността

В различните проучвания се споменава увеличена честотата на кървене по време на бременност и поради тази причина анамнестично проследихме всички пациентки за кървене и срок на кървене по време на бременността ($n=324$). Разделихме пациентките на две групи спрямо наличието или липсата на хипотиреоидизъм, като в първа група $n=194$, а във втора $n=130$. Открихме статистически значима разлика - при пациентките с хипотиреоидизъм установихме 15,5% (30/194) кървене през време на бременността, а в контролната група – 3,1% (4/130) при $p<0,001$. След отстраняване на 3 от пациентките от първата група, тъй като кървенето при тях е било във втората половина на бременността, процентите не се промениха съществено – 14,1% (27/191).

Табл. 9 Кървене по време на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Кървене		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
Не	N	164	126	290	<0,001
	%	84,5%	96,9%	89,5%	
Да	N	30	4	34	
	%	15,5%	3,1%	10,5%	
Общо	N	194	130	324	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Срокът на кървене е изчислен и в двете групи, като при пациентките със заболяване е 11,57г.с. (SD 7,55), а при контролите – 7,00 (SD 1,41); смятаме, че голямата разлика се дължи на кървенето в късните срокове на бременността при три от пациентките с хипотиреоидизъм, докато при всички от контролната група е бил до 8 г.с.

V.2.2.1. Кървене по време на бременност. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Допълнително анализирахме връзката на показателя кървене с наличието на антищитовидни антитела (ТАТ и МАТ) в първи триместър на бременността на пациентките, но не установихме статистическа зависимост.

Обсъждане. Човешкият хорион гонадотропин се смята за един от основните фактори, отговорни за емезис/хиперемезис гравидарум чрез директна стимулация на щитовидната жлеза на базата на хомоложност със структурата на ТСХ. Друга теория обяснява действието му чрез директна стимулация на секреторните процеси в горните отдели на гастроинтестиналния тракт. Проучване на Panesar et al. отрича ролята ЧХГ в патогенезата на повръщането и доказва, че щитовидната функция е определяща за хиперемезиса в ранна бременност. Авторите наблюдават силното въздействие на три фактора – майчината възраст (предимно по-младите майки), стойностите на ТСХ и fT4. Това, както и проучване на Akdemir et al. установяват по-висока честота на хиперемезис при пациентки с хипер- и хипотиреоидизъм. В нашето проучване установихме сравнително висока честота на ексцесивни повръщания през първи триместър на бременността при пациентки с хипотиреоидизъм – 14,1% и 3,8% при контроли. За хиперемезис гравидарум приемаме продължително неконтролируемо повръщане в началото на бременността, което води до дисбаланс на течности и електролити, кетонурия и загуба на повече от 5% от началното тегло на бременната. Хиперемезис гравидарум се установи само при 2 пациентки от групата с хипотиреоидизъм (2/195) и при нито една от контролната група – процентът (1,2%) отговаря на този в популацията – 1-2%.

В нашето проучване решихме да анализираме и честотата на кървене по време на бременността, както и срока, в който се случва. Тъй като хипотиреоидизмът се свързва с лоша плацентация, от което се смята, че изхождат и усложненията преекламписия и абрупцио на плацентата, които са с доказано по-висока честота при бременни с хипотиреоидизъм, приемаме за логично и да се установява по-често кървене, независимо от срока на бременността. Само в няколко проучвания се споменава за по-голяма честота на това усложнение, като не се уточнява срока и в повечето се възприема като следствие плацента превия или абрупцио на плацентата. Ние установихме статистически значима разлика между групата с хипотиреоидизъм и контролната група – 15,5% срещу 3,1%, като дори след като изключихме пациентките, при които това е свързано с плацента превия или абрупцио, процентът се запази – 14, 1%.

Изводи

1. Честотата на емезис гравидарум е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм, сравнено с пациентки с нормална функция на щитовидната жлеза.
2. Честотата на спотинг/кървене е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм, сравнено с пациентки с нормална функция на щитовидната жлеза.

IV.3. УСЛОЖНЕНИЯ НА ВТОРАТА ПОЛОВИНА НА БРЕМЕННОСТТА

IV.3.1. Гестационен диабет

В повечето проучвания, касаещи протичането на бременността при пациентки с хипотиреоидизъм, се среща увеличена честота на гестационния диабет. Това е едно от тежките усложнения на бременността и поради тази причина е основна точка в задачите, които си поставихме. За да установим честотата в изследваните от нас групи, изключихме пациентките, които имат Захарен диабет, като в изследваната група остават 179 пациентки, а в контролната - 130 пациентки. След провеждане на ОГТТ в 24-25 г.с. на бременността и анализ на резултатите в двете групи установихме: гестационен диабет при 16,2% (29 пациентки) при бременните с хипотиреоидизъм и 2,3% (3 пациентки) в контролната група. Разликата е статистически значима и показва ясно връзката между двете ендокринни аутоимунни състояния. (Фиг. 5) Общият процент за двете групи е 10,4%. $P < 0,001$

Фигура 5. Честота на гестационен диабет при пациентки с хипотиреоидизъм и такива без заболяване на щитовидна жлеза



IV.3.1.1 Гестационен диабет. Влияние на някои рискови фактори от страна на майката

Изследвахме връзката на гестационния диабет при пациентите в зависимост от BMI, като ги разделихме на пациентки с BMI под и над 25 и установихме статистически значима разлика при пациентите с хипотиреоидизъм, за разлика от тези без заболяване. При пациентките с BMI < 25 – процентът на заболяване в изследваната група е 10,60%, а в контролната група 1,86%. При BMI >25 процентът в групата с хипотиреоидизъм се увеличава значително – 31,9%, докато този в контролната група е 4,31%. От една страна смятаме, че хипотиреоидизмът е независим фактор за значително увеличение риска от гестационен диабет, от друга – наличието на увеличено тегло при пациентките още повече потенцира покачването на риска.

При заболяването Диабет имаме силно изразена корелация с **фамилната обремененост** на пациентките; за да проследим по-добре връзката на гестационния диабет с хипотиреоидизма, направихме по-подробен анализ, отчитайки наличието или не на обремененост за диабет в семейството. Установихме, че в по-големия си процент (88,9%) пациентките с хипотиреоидизъм, развили гестационен диабет нямат диабет в семейството.

IV.3.1.2 Гестационен диабет. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Изследвахме връзката на гестационен диабет и с TSH и fT4 в първи и втори триместър, както и с TAT и MAT, изследвани еднократно в началото на бременността. Прави впечатление, че ТСХ в първи триместър при изследваната група със заболяване е по-висок - средно 3,14, а в контролната група 2,45 с $p=0,06$. Не открихме зависимост между стойностите на останалите показатели за щитовидна функция и риска от развитие на гестационен диабет по време на бременността. (Табл. 11)

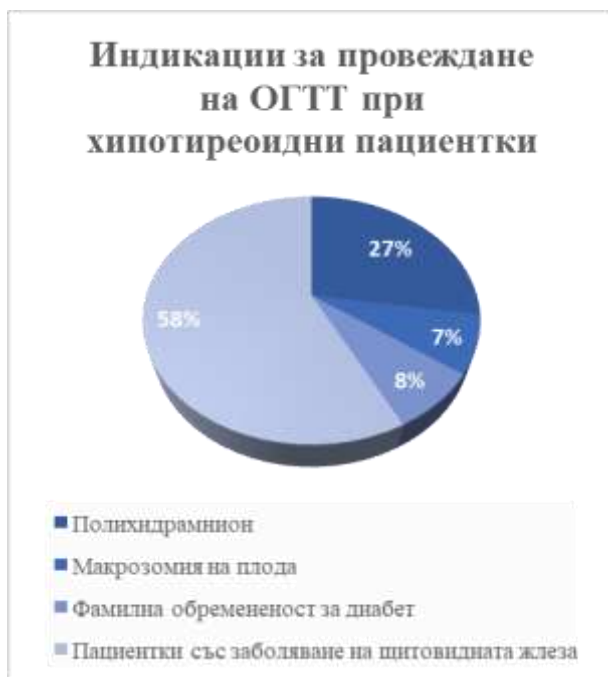
Табл. 10 Зависимост между стойностите на ТСХ в I триместър и развитието на гестационен диабет

Показател	Гестационен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
ТСХ 1 триместър	Не	256	2,45	2,10	1,84	0,00	21,00	0,06
	Да	25	3,14	2,50	2,21	0,00	9,80	

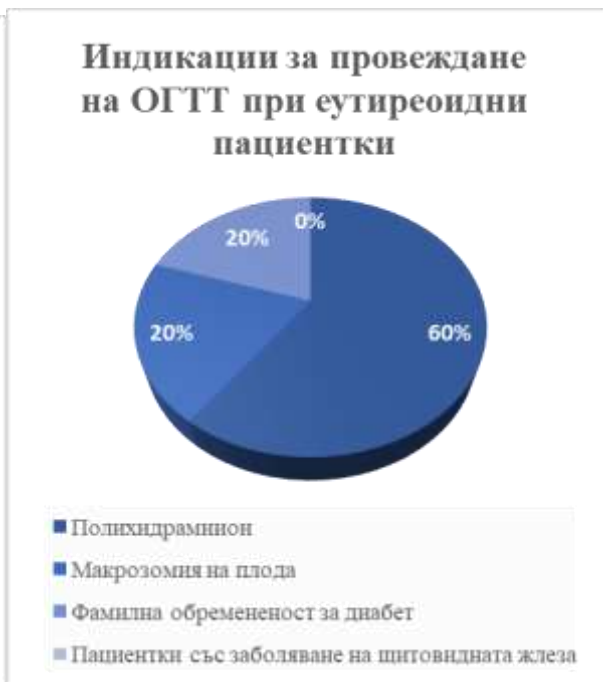
V.3.1.3 Гестационен диабет. Оценка на индикациите за провеждане на ОГТТ и предиктивната им стойност за откриване на гестационен диабет.

За поставяне на диагнозата гестационен диабет пациентките са били подложени на ОГТТ, като и в двете групи е направен поради една или повече от следните индикации: фамилна обремененост за диабет, полихидрамнион, макрозомия на плода, заболяване на щитовидната жлеза при бременната - при 41 пациентки (22,9%) при хипотиреоидните пациентки, а в групата на контролите при 15 (11,5%) от пациентките. В първата група сме доказали диабет при 70,7% от тестваните, а в контролната при 20,0% от тестваните. ОГТТ е било проведено средно около 24 г.с., както са препоръките за изследването му - 24,95 г.с. в изследваната група и 23,33 г.с. в контролната група. Смятаме, че малкото отклонение в срока на изследване не оказва влияние върху получените резултати.

Изследвахме причините, насочващи за уточняване на глюкозния статус – в изследваната група с хипотиреоидизъм най-често са насочени поради Заболяването на щитовидната жлеза – 57,5%, следвано от УЗ данни за полихидрамнион – 27,5%, а в контролната група – поради УЗ данни за полихидрамнион – 60%.



Фиг.6 Индикации за провеждане на ОГТТ при хипотиреоидни пациентки



Фиг.7 Индикации за провеждане на ОГТТ при еутиреоидни пациентки

Допълнително анализирахме данните, за да установим корелацията между причината за изследване и доказването на гестационен диабет. В групата на пациентките с хипотиреоидизъм при всички пациентки с индикация „макрозомия“ и „фамилна обремененост за диабет“ беше потвърден гестационен диабет; при 73,9% от насочените поради щитовидния статус също се потвърди диагнозата, а най-слаб предиктивен белег се оказа наличието на УЗ данни за полихидрамнион – 54,5%. Смятаме, че последното се дължи на до известна степен субективния характер на изследването. В контролната група по причина „Фамилна обремененост за диабет“ не установихме причинно-следствена връзка, като смятаме, че това се дължи от една страна на малката извадка, от друга – предполагаме силно влияние между щитовидните заболявания и механизмите за развитие на гестационен диабет.

Обсъждане. Проучване на Dash et al. установява увеличена честота на гестационен диабет при пациентки със заболяване на щитовидната жлеза още в първи триместър на бременността – 12,04%, като той е по-чест при многораждалите, сравнение с първораждащите. Нашите резултати силно се доближават до посочените. Процента на гестационен диабет е по-висок в групата с аутоимунен субклиничен хипотиреоидизъм сравнение с еутиреоидните пациентки с аутоимунен тиреоидит и повишени антитела.

Много от проучвания на ТСХ като индивидуален маркер не показват корелация между стойностите му и развитието на заболяването. Други установяват увеличени стойности на ТСХ при пациентки, развили гестационен диабет. В това число е и цитираното в обзора проучване, проведено в България върху 662 пациентки - ТСХ при пациентките с гестационен диабет (2.53 ± 1.36 спрямо 2.46 ± 0.80 mIU/L при тези без диабет). Тази зависимост беше потвърдена от нашето проучване, но стойностите на ТСХ бяха по-високи за хипотиреоидните пациентки – в първи триместър при изследваната

група със заболяване е средно **3,14**, а в контролната група 2,45 с $p=0,06$. Най-отдавна и най-проучван като индивидуален маркер е fT4, който показва обратно съотношение и ниските му стойности през втори и трети триместър насочват за увеличен риск. Нашите данни не откриват зависимост.

Два големи мета-анализа изследват асоциацията на хипотиреоидизма с развитието на гестационен диабет, като и двата дават в заключение повишен риск. Jia et al. включват само субклиничния хипотиреоидизъм и установяват асоциация и повишен риск (OR 3.22) само при пациентките с положителни антитела. В нашето проучване ние не установихме зависимост от гореизброените, с изключение на по-високите стойности на ТСХ в първи триместър в групата с хипотиреоидизъм и диабет – 3,14.

Резултатите на Gong et al. показват значителна асоциация между хипотиреоидизма и риска от развитието на гестационен диабет, като в различните проучвания процентите варират - около 2,5% в двете Европейски проучвания при субклиничен хипотиреоидизъм, 7,4% при клиничен хипотиреоидизъм и между 9,2% и 10,4% в Американските проучвания (като е важно да се вземе предвид, че последните са провеждани в периода преди АТА да промени cut-off-а на ТСХ от 2,4 на 4 за първи триместър) [47].

В нашето проучване не сме изследвали йодния статус на пациентките. Смятаме това за недостатък, въпреки разнопосочните данни от проучванията по отношение влиянието му върху развитието на гестационен диабет по време на бременността.

Не открихме други проучвания, в които да са изследвани причините за извършване на ОГТТ, както и корелацията им с гестационен диабет. Въпреки това в наличната литература се споменава срока – между 24 и 28 г.с. и препоръка за провеждането на ОГТТ при пациентките със заболяване на щитовидната жлеза. Най-често гестационен диабет развиват пациентки с наднормено тегло и най-често той се проявява около 27г.с.

Изводи:

1. Хипотиреоидизмът е независим рисков фактор за увеличена честотата на гестационния диабет
2. Наличието на фамилна обремененост и $\text{BMI} > 25$ още повече увеличават риска от гестационен диабет при пациентките с хипотиреоидизъм, докато не влияят значителни при пациентките с нормален щитовиден статус
3. Установява се зависимост между увеличено ТСХ в първи триместър и повишен риск от гестационен диабет

IV.3.2 Преeklampсия

В нашето проучване проследихме пациентките по отношение на още едно тежко усложнение на втората половина на бременността – преeklampсия. Разделихме ги на две групи, група I и група II, както са зададени в началото на представения труд. В първата група установихме 10,25% (20/195) развитие на преeklampсия, докато във втората 0,76% (1/130). Разликата освен статистически значима е и много голяма. Смятаме, че от една страна това се дължи на хипотиреоидизма като самостоятелен фактор за повишение риска от преeklampсия, от друга – на подбора на пациентките с контролната група, които са бременни без сериозни придружаващи заболявания. От пациентките с преeklampсия в хипотиреоидната група, 1 е развила HELLP синдром.



Фиг. 8 Честота на прееклампсия при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Тъй като прееклампсията е заболяване с полифакторна генеза и са открити множество състояния на бременните, чието наличие доказано се асоциира с по-голяма честота на хипертензивни усложнения, от двете групи извадихме пациентките с висок ВМІ (>25), възраст >35 години и тютюнопушене и в първа група останаха 95 пациентки, а във втора – 86 пациентки. Така в контролната група нито една пациентка не е развила прееклампсия, а в изследваната – със заболяване на щитовидна жлеза – 3,2% (3/95) са се усложнили с прееклампсия. Разликата не е статистически значима – $p=0,248$.

IV.3.2.1 Прееклампсия. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Анализирахме зависимостта между развитието на прееклампсия и наличието на повишени антитела ТАТ и МАТ, но не открихме статистически значима разлика в двете групи. Чрез бинарна логистична регресия анализирахме риска и установихме, че при пациентки с ТСХ 3 трим ≥ 3.5 шанса за прееклампсия нараства 3,679 пъти в сравнение с пациентките, при които ТСХ 3 трим < 3.5 (OR=3.679; CI: 1.028-13.170; $p=0.045$).

Табл. 11 Анализ на риска от прееклампсия в зависимост от ТСХ

	OR	95% CI		p
ТСХ 3 триместър < 3.5 (Reference)	1,000			
ТСХ 3 триместър ≥ 3.5	3,679	1,028	13,170	0,045

Направихме такъв анализ и за fT4 първи триместър, но не открихме корелация .

Обсъждане. Хипертензивните разстройства на бременността са една от водещите причини за майчина, фетална и перинатална смъртност в света, особено в страните с нисък и среден доход. Прееклампсията е главен рисков фактор за ретардация на плода, абрупцио на плацентата и преждевременно раждане и отговаря за около 15% от майчината смъртност. Нашето проучване намери значително по-висока честота на

пreekлампися сред бременните с хипотиреоидизъм. Честотата съвпада с проучването на Lai H. et al, които намират между 4 и 11% хипертензивни разстройства по време на бременност. Освен 20 пациентки с пreekлампися, установихме и 3 пациентки с гестационна хипертония. Дори да ги добавим към групата с хипертензивни разстройства отново честотата остава близка до останалите проучвания - 11,5%. Изчисленият от нас шанс за развитие на пreekлампися при пациентки с хипотиреоидизъм съвпада с много проучвания, които откриват повишен риск за развитие на хипертензивни разстройства на бременността с OR между 1,6 и 3,4, като Wilson et al. докладва OR 1,6 (95% CI; 1.1–2.4; P=0.03) за развитие на тежка пreekлампися при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм.

Кои фактори оказват най-голямо значение за по-високата честота на пreekлампися при пациентки с хипотиреоидизъм е трудно да се определи. От литературната справка стана ясно, че по-напредналата възраст, както и по-високият BMI имат определящо значение. Изключвайки пациентките с рискови фактори в нашето проучване честотата на пreekлампися намаля трикратно в групата с хипотиреоидизъм, но все пак отново остана по-висока, отколкото в контролната група (3,2% срещу 0).

Повечето проучвания не откриват пряка зависимост от стойностите на щитовидните показатели и развитието на пreekлампися, за разлика от Zhou et al., който намира връзка между усложнението и завишените стойности на ТСХ, ТАТ и МАТ и занижените на fT4; ние установихме зависимост само от стойностите на ТСХ в III триместър с OR 3,679 при ТСХ>3,5.

Изводи:

1. Пreekламписята е по-честа при пациентки с хипотиреоидизъм по време на бременността.
2. Стойности на ТСХ над 3,5 в трети триместър корелират с увеличен риск от пreekлампися.

IV.3.3 Ретардация на плода

Ретардацията на плода се среща по-често при пациентки с хипотиреоидизъм, сравнение с пациентки с нормална функция на щитовидната жлеза. Повечето проучвания отдават това на неправилна плацентация в началото на бременността, както и на увеличена честота на усложнения, като пreekлампися, във втората половина на бременността. Разделихме пациентките на две групи – I група (n=195) – пациентки с хипотиреоидизъм и II група (n=130) – контролна група без заболяване. Установихме 12,9% (25/195) в I група и 1,5% (2/130) във II група при $p < 0,001$ – по-висока честота на ретардация на плода при пациентките с хипотиреоидизъм (Табл. 13).

Сравнихме резултатите и изследвахме корелация с повишени антитела ТАТ и МАТ, както и с ТСХ и fT4 в първи триместър – не намерихме такава.

Табл. 12 Честота на интраутеринна ретардация при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Интраутеринна ретардация		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
Не	N	170	128	297	<0,001
	%	87,1%	98,5%	91,7%	
Да	N	25	2	27	
	%	12,9%	1,5%	8,3%	
Общо	N	195	130	324	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

IV.3.3.1 Ретардация. Влияние на фактори от страна на майката

Изключихме пациентките с преeklampсия, диабет, тютюнопушене, BMI >25 (n=92) с цел по-коректно изследване на хипотиреоидизма като самостоятелен фактор за ретардация – от 25 останаха 13 (13/92) пациентки с ретардация, което продължава да е статистически значима по-висока честота при пациентките с хипотиреоидизъм и процентът дори нараства **-14,1%**, вместо да намалява. Отново анализирахме резултатите за корелация с антитела, ТСХ, fT4 и не установихме статистически значима такава. Не открихме зависимост и от конкретния вид на заболяването на щитовидната жлеза и развитието на ретардация на плода.

Средният срок за установяване на ретардацията е 31,88 г.с. в I група и 30,50 г.с. във II група, като смятаме, че това се дължи на провеждането на фетална морфология приблизително в този срок на бременността.

При установяване на ретардацията средният срок на изоставане на плодовете в I група е 2,56 седмици (Max 5,00 седм.), а във II група – 2,00 седмици (Max 2,00 седм.)

Изводи:

1. Ретардацията на плода е по-честа при пациентки с хипотиреоидизъм по време на бременността.

IV.3.4. Анемия

Поради разнопосочните данни в литературата по отношение завишена честотата на анемията по време на бременност при пациентки с хипотиреоидизъм в проучването ни изследвахме честотата на анемия в трети триместър. Събрани бяха данните от ПКК на почти всички пациентки (n=322), тъй като липсват данни за хемоглобина на 3 бременни и в частност бяха проследени стойностите на хемоглобина при хоспитализация за родоразрешение. Разделихме отново пациентките на две групи: Първа група с хипотиреоидизъм (n=194) и Втора група – пациентки с нормален тироиден статус (n=128).

Първо анализирахме средната стойност на хемоглобина в двете групи, като в I група е **114,91** (SD 13,64, Min 94,00), а във II група – **117,90** (SD 9,16 Min 91,00) при p=0,144. И в двете групи средната стойност е над 110 и разликата не е статистически значима.

Отделно изследвахме процента на пациентки с анемия (Хемоглобин <110) в двете групи, като не открихме статистически значима разлика – **24,7%** (48/194) в I група и **24,2%** (31/128) във II група при $p=0,915$.

IV.3.3.1 Анемия. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Анализирахме зависимостта на анемия в двете групи пациентки от показателите за щитовидна функция – ТСХ през трите триместъра, fT4 през трите триместъра и ТАТ и МАТ в началото на бременността и не открихме статистически значима разлика – съответно корелация на някой от показателите с риска от развитие на анемия по време на бременността.

Обсъждане и изводи. Анемията е световен здравен проблем, който засяга 38% от бременните жени, като се проявява основно с прогресията на бременността. В настоящето проучване си поставихме за цел да изследваме връзката между хипотиреозидизма и анемията като не установихме статистически значима разлика между стойностите на хемоглобина в края на бременността, както и между честотата на анемия в групите със и без щитовидно заболяване. Резултатите ни се припокриват с проучване на 15000 бременни, което докладва, че субклиничният хипотиреозидизъм не се свързва в по-голям процент с гестационна анемия, без значение, дали е лекуван или не. Подобни са резултатите и на други автори, докато Morchiladze и Yang et al. откриват по-ниски стойности и прогресивното намаление на Хемоглобина през втората половина на бременността.

От друга страна често анемията се свързва с хипотиреозидизма поради докладваната по-голяма честота на оперативни раждания, абрупцио на плацентата и по-големия процент голяма кръвозагуба и много голяма кръвозагуба в трети период на раждането. Всички бременни в нашето проучване са следени от женска консултация и предполагаме, че при установена анемия са взимали субституираща терапия, затова отчитаме като недостатък на нашето проучване липсата на данни за прием на железни медикаменти по време на бременността и възможността за отражение на този факт върху резултатите ни.

IV.3.5. Хоспитализации при пациентки с хипотиреозидизъм и пациентки без заболяване на щитовидната жлеза

Бременността при пациентки с хипотиреозидизъм е свързана с повишен риск от усложнения, както в първата, така и във втората половина на протичането ѝ. Това съответно е свързано с повишена честотата на хоспитализации в болнично заведение, предимно в Университетски клиники с Първо ниво на компетентност. Анамнестично събрахме данните на пациентките в нашето проучване по отношение на Хоспитализации по време на бременността, независимо в какъв срок, като отбелязахме и съответната седмица. Разделихме пациентките на две групи: I група – пациентки с хипотиреозидизъм ($n=195$) и II група – пациентки с нормална функция на щитовидна жлеза ($n=130$).

В първата група хоспитализация се е наложила при **30,3%** (59/195), а във Втората – при **3,1%** (4/130) пациентки, като установената разлика е много голяма и статистически значима ($p<0,001$). Смятаме, че големият брой хоспитализации се дължи на

сравнително високият процент усложнения на бременността, които са се развили при пациентките, включени в проучването, както и на болницата, в която е проведено – в СБАЛАГ „Майчин дом“ се събира голям процент от патологията за района и страната. Разликата с втората група отдаваме на подборът на пациентките за контрола – жени без придружаващи заболявания, които са изследвани за щитовидната си функция.

Анализирахме средният срок за хоспитализация от анамнестичните данни и в Първа група е 22,16 г.с., като най-ранен болничен престой се е наложил в 7 г.с., докато във Втора група средният срок е 26,75г.с., с най-ранна хоспитализация в 12 г.с. Прави впечатление, че 15,25% (9/59) от пациентките в Първа група са били хоспитализирани още в Първи триместър на бременността поради кървене или хиперемезис гравидарум, докато във Втората група въпреки наличието на тези ранни усложнения на бременността, явно те са протекли по-леко, без да се наложи болнично лечение.

Изводи:

1. Хипотиреозидизмът по време на бременност е свързан с по-голяма честота на болнично лечение, особено във втората половина на протичането ѝ.

IV.4. РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

IV.4.1. Срок на родоразрешение

Анализирахме данните за срокът на родоразрешение в дни от ПРМ при пациентките, включени в нашето проучване (n=325). В първа група включихме пациентките с хипотиреозидизъм (n=195), а във Втора група пациентките без заболяване на щитовидната жлеза (n=130). Установихме, че в Първата група раждането средно се е случило на 263,41 ден от ПРМ (SD 18,52), а във Втората група средно на 272,22 ден от ПРМ (SD 7,77). Разликата е около 11 дни и е статистически значима (p<0,001).

Табл. 13 Срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреозидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Срок на родоразрешение в дни	Пациенти	195	263,41	18,52	176,00	283,00	<0,001
	Контроли	130	272,22	7,77	241,00	294,00	

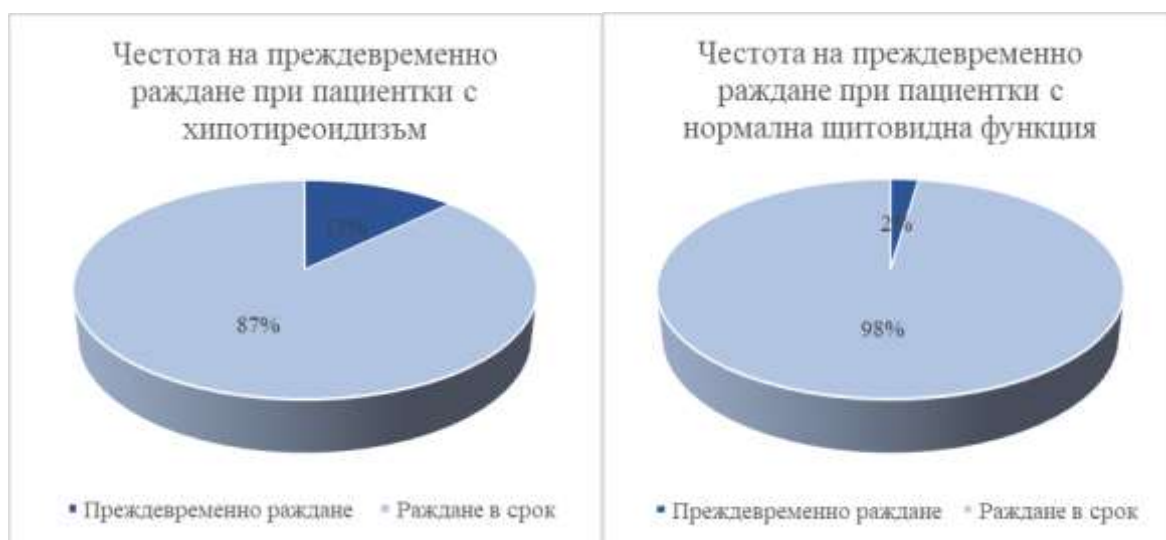
Поради изследваната и на места доказана в други проучвания връзка между продължителността на бременността при хипотиреозидизъм и наличието на антищитовидни антитела, анализирахме резултатите спрямо наличието или не на увеличени ТАТ и МАТ поотделно в първи триместър в Първа група. Не установихме статистически значима разлика в срока на родоразрешение между пациентките с повишени ТАТ или

Изводи:

1. Средната продължителност на бременността при пациентките с хипотиреозидизъм е по-кратка спрямо тази при пациентки с нормална щитовидна функция.

V.4.2. Предтерминно раждане

Едно от основните усложнения, с които се свързва протичането на бременността при пациентки с хипотиреоидизъм е преждевременното раждане. Почти всички проучвания установяват по-ранен срок на родоразрешение при тези пациенти и затова след като изследвахме средната продължителност на бременността и в нашето проучване, анализирахме данните, за да установим при какъв процент от пациентките се е случило предтерминно раждане – **8,2%** (27/325) от всички пациентки, включени в проучването са родили преждевременно. За да изследваме зависимостта от хипофункцията на щитовидна жлеза отново ги разделихме на две групи – Група I – с хипотиреоидизъм и Група II – контролна група. При **12,7%** (25/195) от Първата група и при **2,3%** (3/130) от Втората раждането се е случило <259 ден от ПРМ при $p < 0,001$ – честотата при пациентките с хипотиреоидизъм е 5 пъти по-висока (Фиг.9 и Фиг.10)



Фиг.9 Честота на преждевременно раждане в групата с хипотиреоидизъм

Фиг.10 Честота на преждевременно раждане в групата в нормален щитовиден статус

IV.4.2.1 Предтерминно раждане. Влияние на някои рискови фактори от страна на майката.

Тъй като преждевременното раждане е пряко зависимо от протичането и усложненията на бременността, изключихме пациентките, които имат ИЗЗД, висок ВМІ (>25), развили са прееклампсия или гестационен диабет по време на бременността; целта е да можем да определим влиянието на хипотиреоидизма като индивидуален фактор, повлияващ риска от раждане преди 259 ден на бременността. В така създадената първа подгрупа (118/195) от пациентките с хипотиреоидизъм преждевременно са родили **11,9%** (14/118), а във втора подгрупа (105/130) – от бременни без щитовидни заболявания – **2,9%** (3/105) при $p < 0,011$. На базата на тези резултати можем да предположим с голяма вероятност, че при пациентките с хипотиреоидизъм преждевременното раждане е често усложнение.

IV.4.2.2 Предтерминно раждане. Влияние на аутоимунността на щитовидното заболяване.

След като установихме по-висока честота на предтерминни раждания при пациентките с хипотиреоидизъм, си поставихме за цел да анализираме зависимостта на усложнението от липсата или наличието на антищитовидни антитела.

При 66 пациентки в I триместър сме установили хипотиреоидизъм при нормални стойности на ТАТ и МАТ; сравнихме честотата на преждевременни раждания с контролната група – 130 пациентки. Получихме честота на предтерминно раждане в групата с хипотиреоидизъм от **7,6%**, а в контролната – **2,3%** при $p=0,122$. Разликата не е статистически значима.

В групата с хипотиреоидизъм ($n=195$) имаме данни за точните стойностите на ТАТ при 155 и МАТ при 156 от пациентките; сравнихме ги с контролната група ($n=130$), за да изследваме зависимостта на предтерминно раждане от ТАТ и МАТ поотделно. При пациентките с $ТАТ>116$ преждевременно са родили **10,8%**, а при $МАТ >34$ – **15,2%**. Няма статистически значима разлика между процента пациентки, родили преждевременно в зависимост от нормалните или повишени стойности на антителата. Същевременно процентът остава значително по-висок, отколкото в групата с контролите

Обсъждане. Преждевременното раждане има огромно влияние върху състоянието на новороденото и детското здраве в последствие. Въпреки това в половината от случаите рисковите фактори не могат да бъдат определени. В нашето проучване установихме много по-висока честота на преждевременни раждания при пациентките с хипотиреоидизъм независимо от статуса на антищитовидните им антитела. Разгледахме и сравнихме резултатите ни с различните големи международни проучвания и препоръките на асоциациите. Резултатите ни се доближават до тези в голям мета-анализ, включващ 39 596 случая на преждевременно раждане, проведено в Азия, който установява: по-висок риск за предтерминно раждане при пациентките с клиничен хипотиреоидизъм ($OR = 1.25$, 95% $CI:1.15-1.36$, $P < 0.01$), увеличен риск сред бременните със субклиничен хипотиреоидизъм ($OR = 1.25$, 95% $CI:1.14-1.36$, $P < 0.01$), както и при увеличени антитела (сравнено с нормални стойности на антителата) - $OR = 1.47$, 95% $CI: 1.27- 1.70$, $P < 0.01$. Подобни резултати показва и най-голямото проучване, проведено в САЩ, с кохорта от 17298 пациентки, което установява 2 пъти по-висока честота (4% срещу 2.5%, $p = 0.01$) на предтерминни раждания (<34г.с.) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм ($OR 1.8$, 95% $CI 1.1-2.9$). Проучване от Турция също установява по-голям процент предтерминни раждания (<34г.с.) сред жените със субклиничен хипотиреоидизъм - $OR 1.81$, 95% $CI 1.0-3.28$ при $ТСХ 2.5-4.0 mIU/L$ и $OR 2.33$, 95% $CI 1.11-4.42$ при $ТСХ > 4.0 mIU/L$). Същевременно резултатите ни се различават малко от тези, публикувани в Холандско проучване, които установяват увеличена честота на предтерминни раждания сред бременните с хипотиреоидизъм, клиничен и субклиничен, но само при наличие на увеличени антищитовидни антитела – нещо, което в нашето проучване не се доказва.

След изключване на пациентките с рискови фактори за предтерминно раждане, в нашето проучване се задържа по-високата честота на раждания преди 37 г.с. Това още

повече подкрепя връзката между хипотиреозидизма като индивидуален рисков фактор за предтерминно раждане.

Изводи:

1. Пациентките с хипотиреозидизъм раждат по-рано сравнение с бременните с нормална щитовидна функция
2. Честотата на предтерминни раждания е по-висока при пациентките с хипотиреозидизъм

IV.4.3. Начин на родоразрешение

Изследвахме начина на родоразрешение в двете групи. В първа група установихме 131 пациентки, родили чрез секцио цезареа, 59 са родили по естествен път и 5 чрез приложение на вакуум екстрактор. Във втората група 58 пациентки са родили чрез секцио цезареа, 70 по естествен път и 2 чрез налагане на вакуум екстрактор. Нито една пациентка в двете групи не е родила чрез приложение на форцепс (Фиг. 11 и 12).



Фиг.11 Начин на родоразрешение в групата с хипотиреозидизъм

Фиг.12 Начин на родоразрешение в групата в нормален щитовиден статус

IV.4.3.1 Цезарово сечение

Като сравнихме резултатите установихме значително по-висока честота на оперативно абдоминално родоразрешение при пациентките с хипотиреозидизъм – **68,9%** (n=131) към **45,3%** (n=58) в контролната група при $p < 0,001$. Разликата е статистически значима, като процентът в контролната група се доближава до средните проценти в страната, а този при пациентките с щитовидно заболяване е много по-висок.

IV.4.3.1.1. Анализ на индикациите за Цезарово сечение

Анализирахме всички индикации за раждане чрез Цезарово сечение. При 35,11% (46/131) от пациентките в първата група и при 20,68% (12/58) от втората са посочени 2 причини, съответно при 74,89% (85/131) и 79,32% (46/58) индикацията е една.

Най-честата причина в двете групи е **Status post Sectio cesarea** – съответно 22,13% (29/131) и 31,03% (18/58). На второ място е елективно секцио и в двете групи – 12,21% (16/131) и 15,51% (9/58) пациентки съответно. Смятаме, че първите две индикации нямат отношение към наличието или не на заболяване на щитовидната жлеза, а отразяват положението в страната – увеличаващата се честота на абдоминални оперативни родоразрешения, в голям процент елективни такива.

Интересни наблюдения направихме в следващата група индикации: при пациентките с хипотиреоидизъм това са: Фетално страдание – 12 пациентки, Прееклампсия - 11 пациентки, Гестационен диабет - 11 пациентки, Ретардация на плода - 7 пациентки, а при пациентките с нормална щитовидна функция - Ненапредване на раждането - 5 пациентки, ПФД – 4 пациентки. В първата група това са предимно усложнения на бременността, чиято по-висока честота свързахме със състоянието на хипотиреоидизъм по време на бременността в настоящето проучване, както и директното и индиректно въздействие на намалената щитовидна функция върху състоянието на новороденото; във втората група – се дължат предимно на анатомични особености на пациентките

IV.4.3.1.1.1 ПФД при хипотиреоидизъм

Описвани са много интересни механизми за ПФД при бременни с хипотиреоидизъм. Съответно изследвахме ПФД като индикация за цезарово сечение при пациентките в двете групи и не установихме статистически значима разлика; в групата с хипотиреоидизъм ПФД имаме при 5/195 пациентки, а в контролната група – 4/130 пациентки.

IV.4.3.1.1.2 Ненапредване на раждането при хипотиреоидизъм

Тъй като някои проучвания установяват увеличена честотата на секцио поради намалени контрактилни възможности на матката и недобра родова дейност, сравнихме честотата на **ненапредване на раждането** като индикация за оперативното родоразрешение в двете групи и не открихме статистически значима разлика - в I група 2/195 пациентки, а във II група – 5/130 пациентки.

IV.4.3.1.1.3 Преминаване към цезарово сечение в хода на започнало нормално раждане при хипотиреоидизъм

Поради същата причина решихме да сравним и **честотата на секцио в хода на започнало нормално раждане** и открихме, че **12,8%** (25/195) от пациентките в групата с хипотиреоидизъм са преминали към оперативно родоразрешение след започнало нормално такова, докато в групата без заболяване са само **6,2%** (8/130) при $p=0,051$. При двойно повече пациентки с хипотиреоидизъм се е наложило абдоминално родоразрешение в хода на раждането.

IV.4.3.1.1.4 Седалищно предлежание при хипотиреоидизъм

Друга възможна причина за по-често извършване на цезарово сечение при бременни с хипотиреоидизъм е установената от някои автори по-висока честота на седалищно предлежание. Затова анализирахме случаите на Седалищно предлежание като

индикация за секцио цезареа, но не установихме по-голяма честота в изследваната група, сравнение с контролната – **2,6%** (5/195) срещу **2,3%** (3/130).

IV.3.3.1.1.4 Седалищно предлежание при хипотиреозидизъм. Влияние на функцията на щитовидна жлеза.

Анализирахме и корелацията на седалищно предлежани с лабораторните показатели, показващи функцията на щитовидната жлеза – ТСХ, fT4, ТАТ и МАТ и не открихме зависимост.

В няколко проучвания се коментира повишение на седалищното предлежание при пациентки, чиято щитовидна жлеза е *резецирана след злокачествено образуване*. В нашето проучване имаше 5 пациентки на заместваща терапия след тиреоидектомия, като при всички плодовете са били в главично предлежание; 2 са родили пер виас натуралис, а 3 с цезарово сечение.

Обсъждане. Установената много по-висока честота на цезарово сечение при бременните с хипотиреозидизъм спрямо пациентките без заболяване на щитовидната жлеза съвпада с резултатите на повечето от големите анализи. Дори след изключване на някои от големите и чести рискови фактори за извършване на цезарово сечение, честотата им при бременните с хипотиреозидизъм остава значително по-висока. Това частично може да се обясни с по-честите усложнения при тези бременности, каквито и нашето проучване установи. Доказахме обаче, че дори след отчитане на тези фактори, разликата между двете групи се запази с непропорционално по-висока честота на цезарово сечение в групата с хипотиреозидизъм. От друга страна в модерното акушерство индикациите за Цезарово сечение биват по-широки, а поради подобряване на изследванията на плода, особено кардиотокографията, която проследява модификациите на детските сърдечни тонове в реално време, може да се установи лесно фетално страдание (каквото често срещаме в нашето проучване като индикация при пациентките с хипотиреозидизъм).

Индикациите за оперативно абдоминално родоразрешение в нашето проучване съвпадат на тези на останалите намерени проучвания, с превес на фетално страдание, което според Tudosa R. et al. може да достигне до 40% при преждевременно раждане и до 30% при раждане на термин. Според нас е необходимо да се направи опит за намаляване честотата на оперативни родоразрешения и свързаните с тях повишена майчина и неонатална заболеваемост и смъртност. Това би могло да се постигне от една страна с отстраняване на описаните по-горе чисто субективни фактори при водене на раждането, а от друга страна чрез психопрофилактика по време на бременността, която да подготви по-добре пациентките за предстоящия процес.

Изводи:

1. Честотата на цезарово сечение е по-висока при пациентките с хипотиреозидизъм.

IV.4.3.2. Вагинално раждане

IV.4.3.2.1 Оперативно вагинално раждане

Сравнихме и честотата на естествено раждане и раждане с приложение на вакуум екстрактор в двете групи, като в Първа група са били **7,8%** (5/64), а във Втора група –

2,8% (2/72). Разликата не е статистическа значима ($p=0,185$), но същевременно ражданията с налагане на вакуум са два пъти и половина повече в изследваната група.

И в двете групи няма раждания чрез налагане на форцепс, така че не можем да изкажем изводи в това направление.

Обсъждане. В наличната база данни открихме 3 проучвания, в които се обсъжда начина на родоразрешение - и в трите не установяват статистически значима разлика между честотата на оперативно вагинално родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция. Две от проучванията са проведени в Европа (Малта и Франция), третото в Австралия. В нито едно от тях данните не са разделени спрямо това дали е налаган вакуум или форцепс и докладваната обща честота е много по-голяма от получената в нашето проучване: Vella K et al докладва 4,3% инструментални вагинални раждания, Léger M et al. – 13,3%, а Blumenthal N et al – 11,7% (в нашето проучване 2,56% при пациентки с хипотиреоидизъм). Смятаме, че разликата в последния показател се дължи на тенденцията за по-често преминаване към цезарово сечение в нашата страна, за разлика от горепосочените, където процентът на родоразрешенията чрез вакуум и форцепс е значителен. Това се потвърждава до известна степен и от много по-ниският процент оперативно абдоминално родоразрешение в цитираните проучвания.

Когато анализирахме самите раждания установихме, че при всички пациентки с хипотиреоидизъм са дадени 2 индикации за оперативното вагинално родоразрешение, като в 4 от 5 случая първата индикация е била Фетално страдание. В контролната група без заболяване на щитовидна жлеза е имало само по една индикация и в единия случай е била Неефективни напъни, а в другия Задържане на главата в една плоскост. Само в проучването на Vella et al. се споменава за увеличена честота на Фетално страдание като индикация за оперативно вагинално родоразрешение.

Изводи:

1. Честотата на оперативно вагинално родоразрешение чрез вакуум екстрактор е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм, а основната индикация за налагането му е Фетално страдание.

IV.4.3.2. Усложнения в хода на раждането

IV.4.3.2.1. Абрупцио на плацентата

Изследвахме честотата на абрупцио на плацентата в двете групи – имаше само 2 случая при пациентки с хипотиреоидизъм, при които ТСХ през първи триместър е било $>2,5$ и само при едната е имало повишени стойности на МАТ. И в двата случая не е имало придружаващи заболявания или други усложнения на бременността, а единствен рисков фактор е наличието на хипотиреоидно състояние на бременната. Честотата при пациентки с хипотиреоидизъм в нашето проучване е **1,12%**, докато при пациентките с нормален щитовиден статус - 0. Според най-голямото проучване на бременни със субклиничен хипотиреоидизъм в САЩ, пациентките с това състояние имат 3 пъти по-голям риск от абрупцио на плацентата OR 3.0 CI 1,2-8,2. Данни за увеличена честота на това усложнение открихме и в още 2 проучвания – на Breathnach et al. и Chan et al., които установяват значително увеличен риск от абрупцио при пациентки със субклиничен

хипотиреоидизъм. В нашето проучване и двете пациентки, при които се е отлепила преждевременно плацентата, са със субклиничен хипотиреоидизъм.

IV.4.3.2.2 Спешно или планоно родоразрешение

Изследвахме още един показател, който бива отбелязван при предприемане на родоразрешение – спешно или планоно. Отново разделихме пациентите на две групи Група I и група II, съответно със (n=189) и без заболяване (n=130). При 18,05% (34/189) от пациентките се е наложило спешно родоразрешение в Първата група и при 2,3% (3/130) във Втората при $p < 0,001$. Смятаме, че голямата разлика се дължи на по-големият процент усложнения на бременността и раждането, като прееклампсия, диабет, преждевременно раждане, абрупцио на плацентата, при пациентките с хипотиреоидизъм. И по този показател направихме анализ на корелацията с антителата в първи триместър, поради докладваните данни от проучвания, подобни на нашето, но не установихме зависимост.

IV.5. ВЛИЯНИЕ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ВЪРХУ ПРОТИЧАНЕТО НА ПЛАЦЕНТАРЕН И РАНЕН ПОСЛЕРОДОВ ПЕРИОД

В настоящата глава си поставихме за цел да определим дали хипотиреоидното състояние влияе и ако влияе - посоката на въздействие върху някои аспекти на плацентарен и послеродов период. За постигане на целта си поставихме следните задачи: да определим въздействието на хипотиреоидизма върху честотата на някои усложнения на плацентарния период – задържани плацентарни части, отлепена, но задържана плацентата, субатония/атония на матката; общата кръвозагуба свързана с раждането и върху честотата на най-честите усложнения в послеродов период.

IV.5.1. Усложнения в плацентарния период

Анализирахме влиянието на хипотиреоидизма върху гореспоменатите усложнения на плацентарния и ранен послеродов период. Поради малкия брой на случаите с този тип усложнения в плацентарен период, сравненията между групите нямат статистическа значимост, поради което ще обсъдим само клиничната им стойност.

IV.5.1.1 Сравнихме влиянието на хипотиреоидизма върху усложненията на плацентарния период в група I и II. **Задържане на плацентата** е намерено при 3,6% (7/195) при пациентките с хипотиреоидизъм и при 1,5% (2/130) в контролната група. Честотата е двойно по-голяма, но статистически разликата не е значима ($p=0,324$). Направихме и анализ на зависимостта от отделни параметри – завишени МАТ; ТАТ и МАТ заедно, но не установихме корелация.

IV.5.1.2 Изследвахме и процента на **оперативни интервенции в трети период**; той съответно съвпада с този на задържана плацентата, като при всички пациентки е предприета Мануална, последвана от инструментална ревизия на маточната кухина.

Не установихме нито един случай на **задържани плацентарни части** след раждане на плацентата и в двете групи.

IV.5.1.3 Атония на матката

По отношение на едно от тежките усложнения на раждането, имяхме само едно раждане, протекло с атония, при пациентка с хипотиреоидизъм; пациентката е родила пер виас натуралис мъртъв плод на 273 ден от бременността; смятаме, че това усложнението по-скоро е свързано със загиналия плод, отколкото със състоянието хипотиреоидизъм.

IV.5.1.4 Анализирахме **средната кръвозагуба** при различните видове родоразрешение в Група I и II. Установихме малко по-висока кръвозагуба при пациентките с хипотиреоидизъм при партус нормалис и секцио цезареа, съответно средно с 71,39мл. и 30,17мл. и малко по-ниска кръвозагуба при партус кум вакуум екстрактор – средно с 30мл.

Табл. 14 Средна перипартална кръвозагуба според начина на родоразрешение – партус нормалис, секцио цезареа и партус кум вакуум екстрактор при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Начин на родоразрешение		N	Mean	SD	Min	Max
Кръвозагуба	Партус нормалис	Пациенти	59	320,68	358,11	200,00	3000,0
		Контроли	70	249,29	40,37	200,00	500,00
	Секцио цезареа	Пациенти	131	426,72	62,73	400,00	700,00
		Контроли	58	396,55	30,87	250,00	500,00
	Партус кум вакуум екстрактор	Пациенти	5	270,00	27,39	250,00	300,00
		Контроли	2	300,00	70,71	250,00	350,00

IV.5.1.5 Сравнихме честотата на **постпартална хеморагия при раждане (>500мл.)** в двете групи, като установихме статистически значима разлика – **12,8%** в групата със заболяване и **1,5%** в контролната група. За постпартална хеморагия приехме критериите на Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG) – кръвозагуба по време и в първите 24 часа след раждането, която е равна или над 500 мл.; малка постпартална хеморагия е при кръвозагуба 500-1000 мл., голяма постпартална кръвозагуба – повече от 1000мл. Анализирахме резултатите в зависимост от показателите ТСХ, fT4, ТАТ и МАТ и установихме зависимост само от стойностите на ТСХ, но не и от останалите. Резултатите ни съвпадат с тези в други проучвания.

Обсъждане. Нашето проучване установи по-висока честота на задържана плацента и последваща мануална екстракция при вагинално раждане, каквато намират и цитираните в обзора автори. При осем от случаите мануалната екстракция е направена поради задържане на плацентата >30 мин. след раждането, без да има данни за абнормално кървене (общата кръвозагуба не надвишава 400 мл). Само при един от случаите, при пациентка с мъртъв плод, е установено задържане на плацентата, последвано от обилно генитално кървене, субатония на матката и кръвозагуба от 3000 мл.

Постпарталната кръвозагуба продължава да е водеща причина за смърт при родилките. Според СЗО 25% от майчината смъртност е резултат от постпартална хеморагия, като честотата нараства през последните години и варира между 1,5 % и 4,2%. Най-честите причини са атония или субатония на матката, задържана плацента, задържани плацентарни части, инверзия на матката, разкъсвания на мек родилчен канал, коагулопатии. От многото проучванията в областта на протичането на бременността и раждането при заболявания на щитовидната жлеза, само в две се споменава хипотиреоидизма като индивидуален фактор за по-голяма постпартална кръвозагуба, а Tudosa R et al. докладва постпартална хеморагия от 12% при раждания на термин и 18,3% при преждевременни раждания. Ние не сме изследвали връзката на постпартална хеморагия със срока на родоразрешение, а е обобщено 12,8% при всички пациентки с хипотиреоидизъм. В нашето проучване протичането на бременността с хипотиреоидизъм генерално не се асоциира с по-висока обща средна кръвозагуба, но се установява по-често постпартална хеморагия (при 24 пациентки имаме малка постпартална хеморагия, а при една - голяма постпартална хеморагия (>1000мл)) в сравнение с пациентките без заболяване на щитовидната жлеза.

Изводи:

1. Увеличена честота на абрупцио на плацентата – 1,12%
2. Увеличена честота на по-голяма кръвозагуба при пациентките с хипотиреоидизъм

IV.5.1.7 Престой в болницата след родоразрешение

В нашето проучване изследвахме и броят **леглодни след раждането**, които родилката е престояла в болницата. От една страна това зависи пряко от тежките усложнения на бременността, от друга - от хода и усложненията в хода на раждането и не на последно място съществуващите в България Клинични пътеки с минимален престой. Смятаме, че това има отношение към финансовата ефективност при въвеждане на универсален скрининг. Разделихме показателите и спрямо начина на родоразрешение. При нормално раждане средният престой в Първа група е 3,44 дни, а в контролната група – 3,09 дни. При цезарово сечение – 5,01 дни и 4,90 дни съответно. Не установихме статистически значима разлика между групите; Трябва да се има предвид обаче, че честотата на цезарово сечение при пациентките с хипотиреоидизъм е значително по-висока, следователно при уеднаквяване на начина на родоразрешение, в групата със заболяване ще имаме по-голям престой.

IV.5.1.8 Късни усложнения

При две от пациентките с хипотиреоидизъм по време на бременност, родили чрез Цезарово сечение, след сваляне на конците на 7 ден и 9 ден от операцията, раните са се отворили до нивото на фасцията. И при двете се е наложила повторна хоспитализация, като само при едната се е наложило опресняване на ръбовете и повторен шев под анестезия. Една от пациентките е с недобре контролиран ИЗЗД, при другата не установихме рискови фактори за патологично зарастване на раната. Изчислихме честота 1,02% (2/195) при пациентки с хипотиреоидизъм, докато в групата без заболяване на щитовидната жлеза не сме документирали отваряне на оперативна рана. Не установихме

други проучвания, в които да докладват следоперативни усложнения при бременни, свързани с щитовидния статус. Отдавна е доказано негативното влияние на ИЗЗД върху зарастването на раните, още повече при наличие на друго аутоимунно заболяване. Щитовидните хормони се асоциират с пролиферация и секреция на фибробласти в процеса на зарастване на раните. При състояние на хипотиреоидизъм супресията на периферните щитовидни хормони води до нарушение на метаболитната активност в тъканите и синтезата на колаген. Хипотиреоидизмът като цяло се свързва със забавено зарастване на раните вследствие от намалена метаболитна активност във фибробластите, като процесът се простира от възпалителната до пролиферативната фаза.

IV.6. ВЛИЯНИЕ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ВЪРХУ ПАЦИЕНТКИТЕ, ЗАБРЕМЕНЕЛИ ЧРЕЗ АСИСТИРАНИТЕ РЕПРОДУКТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ

Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) навлизат все по-широко в медицината и благодарение на тях огромен брой пациенти постигат желана бременност. В нашето проучване има общо 21 пациентки, забременели след АРТ, като 19 от тях са в групата на пациентките, чиято бременност протича с хипотиреоидизъм, а останалите 2 – пациентки с нормална щитовидна функция. И двете групи са малки, но въпреки това решихме да изследваме определени зависимости при протичане на бременността и оставаме с уговорката, че направените изводи могат да търпят отклонения поради малката извадка. Разделихме пациентките на две групи: I група – пациенти с хипотиреоидизъм (n=195), II група- пациентки без хипотиреоидизъм (n=130); направихме и второ подразделение : I подгрупа – пациентки, чиято бременност е настъпила спонтанно (n=304) и II група – пациентки, чиято бременност е настъпила след АРТ (n=21). Анализирахме взаимовръзките в групите по отношение на преекламписия, интраутеринна ретардация, мъртъв плод, срок и начин на родоразрешение.

Изследвахме честотата на преекламписия в така създадените групи и установихме двойно по-голяма честота на преекламписия **21,1%** (4/19) при пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ, отколкото при пациентките с хипотиреоидизъм и спонтанна бременност – **10,8%** (19/174), докато в групата на пациентките с нормална щитовидна функция след АРТ – 0.

Изследвахме честотата на интраутеринна ретардация в зависимост от щитовидния статус и начина на забременяване и установихме двойно по-висока честота – **26,3%** (5/19) при пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ, отколкото при пациентките с хипотиреоидизъм и спонтанна бременност – **11,2%** (19/169); в контролната група при 2 пациентки е установена интраутеринна ретардация и то след спонтанно настъпила бременност.

Изследвахме честотата на мъртъв плод в зависимост от щитовидния статус и начина на забременяване и установихме по-голяма честота в групата на пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ – **5,3%** (1/19), сравнение с групата на пациентките с хипотиреоидизъм при спонтанно настъпила бременност – **1,7%** (3,176).

Както споменахме в обзора, повечето проучвания намират по-ранен срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ сравнение със спонтанно настъпили бременности; АРТ сами по себе си се свързват с по-голяма честота на предтерминни раждания. Изследвахме средният срок на родоразрешение в дни от ПРМ в нашето проучване спрямо критериите наличие или не на хипотиреоидно състояние и начин на забременяване и установихме на първо място, че бременностите след АРТ са със средна продължителност 254,3 дни, а тези след спонтанно настъпила –с 13 дни по-дълга – 267,89 дни. При бременните след АРТ в групата с хипотиреоидизъм средният срок на родоразрешение е **252,95** дни, а в групата без щитовидно заболяване – **267,50** дни. Тъй като имаме само 2 пациентки след АРТ без заболяване, статистическата значимост не би могла да се измери и извадката е недостатъчна за анализ.

Много от проучванията установяват голям процент на цезаризъм след АРТ, затова решихме да изследваме и начина на родоразрешение спрямо щитовидния статус и начина на постигане на бременност. Установихме много голяма честотата на секцио цезареа в групата на пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ – **89,5%** (17/19), следвано от **64,8%** (114/176) в групата хипотиреоидизъм след спонтанна бременност и **44,5%** (57/128) при контроли след спонтанна бременност. Разликата е статистически значима при $p=0,039$. При 3 от пациентките единствена индикация за Цезарово сечение е била Status post IVF, а при две (2/19) от пациентките освен нея има и втора – водеща индикация – гестационен диабет и фетално страдание. По отношение на оперативно вагинално родоразрешение чрез вакуум екстрактор – също имаме по-висока честота – съответно 5,3%, 2,3 % и 1,6%.

Обсъждане. Средната продължителност на бременността при пациентките след АРТ в нашето проучване (254,3 дни) се различава съществено от резултатите от проучване за влиянието на АРТ върху едноплодни бременности на Славов С, проведено в същата болница (без отчитане щитовидния статус на пациентките), като според него е 264,74 дни. Тези данни съвпадат с получените резултати в нашия труд по отношение родоразрешение при бременни с нормална щитовидна функция след АРТ; следователно бихме могли да търсим причината за разликата с цялата група, забременяла чрез АРТ, в състоянието хипотиреоидизъм. Със същото проучване сравнихме резултатите ни и по отношение на преекламписия и цезарово сечение и получихме сходни данни – честота на преекламписия – 21,1% срещу 10,8% и честота на цезарово сечение - 89,5% срещу 81,8% ; дали по-високите проценти се дължат на хипофункцията на щитовидната жлеза не бихме моли да докажем със сигурност. С тази цел сравнихме и честотата на преекламписия в двете групи в нашето проучване– пациентки с хипотиреоидизъм със спонтанно настъпила бременност и след АРТ и честотата при спонтанно забременелите е 2 пъти по-ниска. Смятаме, че хипотиреоидизмът при пациентки, забременели с АРТ увеличава релативния риск за развитие на преекламписия, по-ранен срок на родоразрешение и по-висок процент цезарово сечение.

Сравнихме резултатите ни и с различни международни проучвания и установихме сходни данни по отношение по-ранен срок на родоразрешение; по много от останалите въпроси не открихме изследвания в достъпната литература. Нашето проучване е ограничено от няколко фактора – малката бройка на пациентките, забременели с АРТ,

липса на разделение по какъв начин са постигнати бременностите – чрез IVF или ICSI; недостатъчно събрани данни по отношение на техниката и протокола за инвитро, брой ооцити, ембриотрансфер на замразени или размразени ембриони и други.

Изводи:

1. Честотата на прееклампсия, интраутеринна ретардация и мъртъв плод е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ в сравнение с тези, при които бременността е настъпила спонтанно.

2. Честотата на Цезарово сечение и оперативно вагинално раждане чрез вакуум екстрактор е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм след АРТ в сравнение с тези, при които бременността е настъпила спонтанно.

3. Има тенденция за по-рядко увеличение на терапевтичната доза на Еутирокс през втори и трети триместър при пациентките с хипотиреоидизъм при бременност, настъпила след АРТ.

IV.7. ВЛИЯНИЕ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ВЪРХУ НОВОРОДЕНОТО

За да определим влиянието на хипотиреоидизма на майката върху бременността и плода анализирахме характеристиките на новороденото, както и показателите, касаещи състоянието му. Параметрите, които използвахме са тегло, ръст, обиколка на главата на новороденото, АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането.

IV.7.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НОВОРОДЕНИТЕ

IV.7.1.1 Разпределение по пол на новороденото

В нашето проучване влизат само едноплодни бременности и съответно са родени общо 325 деца, разделени в две групи в зависимост от състоянието на майката : I група – новородени от майки с хипотиреоидизъм (n=195) и II група (n=130) – новородени от майки с нормален щитовиден статус. Разпределението по пол е дадено в Табл. 16.

Табл. 15 Разпределение по пол на новородените от пациентки с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Пол на новороденото		Група		Общо	p
		Пациенти	Контроли		
Мъж	N	98	60	158	0,441
	%	50,5%	46,2%	48,8%	
Жена	N	97	70	166	
	%	49,5%	53,8%	51,2%	
Общо	N	195	130	324	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Много от проучванията докладват по-голямо тегло и ръст на плодове при майките с хипотиреоидизъм, сравнено с пациентки с нормална щитовидна функция. Затова анализирахме и двата резултата в групите заедно и спрямо пола на плода.

IV.6.1.2 Ръст на новороденото

При всички новородени беше измерен ръст в сантиметри, непосредствено след раждането. Разделихме новородените в две групи, спрямо щитовидната функция на майката – I група – новородени от майка с хипотиреоидно състояние по време на бременността и група II – родени от майка с еутироиден статус на щитовидната жлеза и нормални стойности на антитела. За да определим влиянието на щитовидната функция, независимо от срока на бременността, допълнително разделихме новородените на две подгрупи – родени преди 259 ден от ПРМ и родени след 259 от ПРМ.

При новородените на термин: I подгрупа (n=164)– средният ръст е 49,43см, а при II подгрупа (n=127) – 50,07. Разликата е много малка и статистически не е значима.

Табл. 16 Ръст на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Ръст на новороденото	Пациенти	164	49,43	3,39	26,00	55,00	0,088
	Контроли	127	50,07	1,68	42,00	53,00	

В някои проучвания отчитат разлика във влиянието на хипотиреоидизма спрямо пола на новороденото, затова допълнително анализирахме данните спрямо пола на децата. Отново не открихме статистически значима разлика.

Табл. 17 Ръст на новородените >259 ден от ПРМ, разпределени по пол от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	Пол на новороденото	N	Mean	SD	Min	Max	p
Ръст на новороденото	Пациенти	Мъж	89	49,65	3,32	26,00	54,00	0,166
		Жена	75	49,16	3,46	33,00	55,00	
	Контроли	Мъж	58	50,31	1,76	44,00	53,00	0,156
		Жена	69	49,87	1,60	42,00	52,00	

Изследвахме зависимостта на ръста на новородените от показателите ТСХ в Първи и Трети триместър, както и от fT4 в Първи триместър и МАТ, като не установихме корелация между данните.

При преждевременно родените: III подгрупа (n=25)– средният ръст е 43,75см, а при IV подгрупа (n=3) – 48см. Голямата разлика отдаваме на значителния брой новородени в много ранни срокове при пациентките с хипотиреоидизъм, като такива в контролната група отсъстват.

Допълнително изследвахме ръста на преждевременно родените и спрямо пола на новороденото, като се забелязва голяма разлика при женския пол – 42,61 см, и 49 см. Важно е да отбележим, че извадката в групата с контролите е много малка и не може да се отчете статистическа значимост.

Табл. 18 Ръст на новородените <259 ден от ПРМ, разпределени по пол от бременни с хипотиреозидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	Пол на новородено	N	Mean	SD	Min	Max	p
Ръст на новородено	Пациенти	Мъж	7	46,71	2,29	43,00	50,00	0,068
		Жена	18	42,61	5,73	30,00	50,00	
	Контроли	Мъж	2	47,50	0,71	47,00	48,00	n/a
		Жена	1	49,00		49,00	49,00	

При изследване зависимостта на ръста на новороденото от показателите на щитовидна жлеза - ТСХ в Първи и Трети триместър, както и от fT4 в Първи триместър и МАТ, не откриваме корелация.

IV.6.1.3 Тегло на новороденото

При всички новородени беше измерено тегло в грамове, непосредствено след раждането. Разделихме новородените в две групи, спрямо щитовидната функция на майката – I група – новородени от майка с хипотиреозидно състояние по време на бременността и група II – родени от майка с еутироиден статус на щитовидната жлеза и нормални стойности на антитела. За да определим влиянието на щитовидната функция, независимо от срока на бременността, допълнително разделихме новородените на две подгрупи – родени преди 259 ден от ПРМ и родени след 259 от ПРМ.

При новородените на термин средното тегло в I подгрупа (n=169) е 3190,30 гр, докато във II подгрупа (n=127) е 3274,92гр. Не откриваме значима разлика между двете групи.

Табл. 19 Тегло на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреозидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Тегло на новородено	Пациенти	169	3190,30	604,90	460,00	4410,00	0,376
	Контроли	127	3274,92	392,64	1800,00	4330,00	

При преждевременно родените: в III подгрупа (n=25) – 2186,00 гр, докато във IV подгрупа (n=3) – 2473,33 гр. При родените преди 259 ден от бременността разликата е голяма, но смятаме, че отклонението се дължи на същите причини, които отчетохме и при ръста на новороденото-малка извадка.

Табл. 20 Тегло на новородените <259 ден от ПРМ, разпределени по пол, от бременни с хипотиреозидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Тегло на новородено	Пациенти	25	2186,00	691,20	720,00	3370,00	n/a
	Контроли	3	2473,33	270,06	2200,00	2740,00	

При изследване зависимостта на тегло на новороденото от показателите на щитовидна жлеза - ТСХ в Първи и Трети триместър, както и от fT4 в Първи триместър и МАТ, не откриваме корелация.

IV.6.1.4 Обиколка на главата на новороденото

Някои проучвания отбелязват като интересен факт намалена обиколка на главата на новородените, при родените след 37 г.с., като свързват това с намалено количество на бялото мозъчно вещество, следствие от хипотиреозидизма в ранните срокове на бременността. Поставихме си за цел да изследваме този параметър и в нашето проучване, като не открихме статистически значима разлика и при двата пола.

Табл. 21 Обиколка на главата на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреозидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	Пол на новороденото	N	Mean	SD	Min	Max	p
Обиколка на главата на новородено	Пациенти	Мъж	90	33,97	2,06	24,00	37,00	0,477
		Жена	78	33,69	2,34	21,00	37,00	
	Контроли	Мъж	58	34,12	1,51	30,00	37,00	0,104
		Жена	69	33,74	1,52	27,00	36,00	

Изследвахме корелацията между обиколката на главата на новороденото и показателите за щитовидна функция - ТСХ в Първи и Трети триместър, както и от fT4 в Първи триместър и МАТ. **Установихме увеличен риск OR 2,10 (p-0,014) за по-малка обиколка при увеличени МАТ в първи триместър на бременността;** с другите показатели не открихме статистически значима връзка.

Обсъждане. Анализа на данните по отношение характеристиките на новородените от майки с хипотиреозидно състояние и такива с нормална щитовидна функция не показва статистически значима разлика по показателите ръст, тегло и обиколка главата на новороденото. Смятаме, че това би могло да се дължи на факта, че пациентките са били адекватно проследявани от женска консултация през цялата си бременност, а при пациентките, при които е установено заболяване на щитовидна жлеза терапията е започната своевременно и стойностите на ТСХ са били подържани в границите на нормата. Проучванията по отношение теглото на новороденото са разнопосочни. Докато при Blazer et al. се установява значително намалено тегло и циркумференция на главата на новороденото при предполагаемо адекватен контрол, те все пак отдават неадекватния интраутеринен растеж на инсуфициенция на заместващата терапия. Нашите резултати по-скоро потвърждават мащабно проучване в Израел, което не намира увеличено тегло

или ръст. Това всъщност е и първото проучване, изследвало циркумференцията на главите на новороденото и отчело негативна разлика, нещо, което нашето проучване не потвърди. По-малката обиколка на главата за възрастта се свързва с по-малък обем на мозъка, което от своя страна говори за недостатъчна заместваща терапия по време на бременността. Разликата отново отдаваме на доброто проследяване и контрола на щитовидната функция (ежемесечно) на бременните и в двете групи. При изследването на зависимостта на обиколката от щитовидните антитела и хормони все пак установяваме увеличен риск за намалението ѝ при увеличени стойности на МАТ в началото на бременността; подходящо е провеждането на допълнителни изследвания по темата и обсъждане подготовка със Селен на планиращите бременност с цел намаление на анти-телата.

Ограничение в проучването ни е липсата на данни за важни съпътстващи фактори като социо-икономически статус, заобикаляща среда, хранителен режим на майките, които имат определящо значение за феталния и детски растеж.

Изводи:

1. Няма статистически значима разлика по отношение ръст, тегло и обиколка главата на новородените от майки с хипотиреоидизъм, сравнение с новородените от майки с нормална щитовидна функция

IV.7.2. СЪСТОЯНИЕ НА НОВОРОДЕНИТЕ

IV.7.2.1 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането

Стойностите на АПГАР на първата минута най-добре отразяват ефекта на начина на раждане върху новороденото и същевременно ориентира за обема на евентуалните реанимационни мерки, докато АПГАР на петата минута има по-добро прогностично значение за бъдещото развитие на новороденото.

Разделихме пациентките на две групи, като в Първата са новородените от пациентки с хипотиреоидизъм (n=195), а във втората – новородените от пациентки с нормален щитовиден статус (n=130). Като изследвахме АПГАР на новородените на 1-ва и 5-та минута след раждането в група I, установихме статистически значимо по-ниски стойности на този показател както на 1-ва (p<0,001), така и на 5-та минута (p=0,001) след раждането. Средният АПГАР на 1 минута при новородени от I група е 6,67, докато при новородените от II група е 7,31; АПГАР на 5 минута в I група е 8,05, съответно във II – 8,65 (Таблица№23).

Табл. 22 АПГАР на 1-ва и 5-та минута от раждането

АПГАР	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
АПГАР на 1 мин	Пациенти	195	6,67	1,21	0,00	9,00	<0,001
	Контроли	130	7,31	0,54	6,00	9,00	
АПГАР на 5 мин	Пациенти	195	8,05	1,27	0,00	10,00	<0,001
	Контроли	130	8,65	0,50	7,00	9,00	

За да минимизираме странични фактори, които влияят върху състоянието на новороденото, изключихме бременните с диабет, прееклампсия, абрупцио, плодове, родени под 2000гр. и преди 259 ден от първи ден на последна менструация. В първата група останаха 134 пациентки с АПГАР на 1 мин – **6,87** (SD 1,06) и АПГАР на 5 мин – **8,24** (SD1,2), а във втората 125 пациентки АПГАР на 1 мин – **7,33** (SD 0,54) и АПГАР на 5 мин – **8,67** (SD0,49) при $p<0,001$. Разликата остава статистически значима и показва по-нисък АПГАР и на 1 и на 5 минута при пациентките с хипотиреоидизъм.

Обсъждане. В нашето проучване анализирахме отношението между хипотиреоидизма на майката и състоянието на новороденото непосредствено след раждането. Резултатите ни показаха статистически значително по-ниски стойности на АРГАР на 1ва минута - 6,67 срещу 7,31 при $p<0,001$. Тази разлика може да се отдаде на високата честота на цезарови сечения в групата с хипотиреоидизъм като резултат от индуцирания от аспирация на амниална течност и кръв ларингеален спазъм и по-голямата концентрация на катехоламини от анестезията, което води до редукция на утеро-плацентарния кръвоток. Още повече проучване на Novakovic et al. в Сърбия установява завишени стойности на супероксидни аниони и азотен оксид в амниалната течност на хипотироидни бременни, сравнено със здрави контроли, като се открива негативна корелация между концентрациите на тези субстанции с теглото и АРГАР score на новороденото. От друга страна наблюдавахме значително повече плодове с интраутеринна ретардация в групата с хипотиреоидизъм 12,9% срещу 1,5% при родените от еутироидни майки, като това е и една от основните индикации за цезарово сечение при тях, особено в периода преди 37 гестационна седмица. За да разберем сложните взаимоотношения независимо от усложненията на бременността анализирахме резултатите и след изключване на бременните с диабет, прееклампсия, абрупцио, плодове, родени под 2000гр. и преди 259 ден от първи ден на последна менструация, без да изключваме останалите родили чрез цезарово сечение – резултатите не се промениха значително - АРГАР 6,87 срещу 7,33 при $p<0,001$. Стойностите на АРГАР се припокриват с проучвания, правени в същата болница в предходни години, но са по-ниски от тези в други международни проучвания, като отдаваме това на факта, че Майчин дом е най-голямата Акушеро-гинекологична болница в страната, поемаща и голям брой от усложнените и високо-рискови раждания.

Отчита се малко по-малка разлика в стойностите на АРГАР score на 5тата минута - 8,24 срещу 8,67 при $p<0,001$, но все пак тя остава статистически значима, което показва, че можем да предположим, че има разлика и в далечната прогноза на децата, родени от майки с хипотиреоидизъм и тези от майки в еутироиден статус. Това се потвърждава от множеството проучвания, проследяващи когнитивната функция на тези деца с доказано по-нисък IQ score, увеличена честота на епилепсия и поведенчески разстройства.

Изводи:

1. Пациентките със заболяване на щитовидната жлеза, протичащо с хипотиреоидизъм, имат по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането спрямо пациентките без щитовидна патология.

IV.6.2.2 Мъртвораждане

Само в няколко проучвания споменават увеличена честота на мъртвораждания при пациентки с хипотиреоидизъм. Сравнихме резултатите в нашето проучване в двете групи – I – с хипотиреоидизъм (n=195) и II – контроли с нормална щитовидна функция (n=130), и установихме 4 случая (2,1%) само при пациентките със заболяване и 0 при контролите. Въпреки по-голямата честота, разликата не е статистически значима.

За да минимизираме факторите, които биха могли да се окажат влияние върху резултатите, изключихме пациентките с диабет и хипертония като придружаващо заболяване, случаите с абрупцио, както и малформации на плода. В групата с хипотиреоидизъм изключихме 18 пациентки и останаха 177, а в групата с контролите – нямаше промяна. Това не промени резултатите, случаите останаха 4, а процентът 2,3% (4/177) при $p=0,140$.

Анализирахме и влиянието на ТСХ в I, II и III триместър, fT4, ТАТ и МАТ върху мъртворажданията, но не открихме значима връзка.

Обсъждане. Установихме само три проучвания, които докладват повишена честота на мъртвораждане, за разлика от множеството, които не откриват връзка при пациентките с хипотиреоидизъм. В едно от тях пациентките са с клиничен хипотиреоидизъм, а в другото откриват връзка с високи антитела; четирите пациентки, родили мъртъв плод в нашето проучване са със субклиничен хипотиреоидизъм и само при една от тях имаме умерено завишени стойности на антителата. По отношение на протичане на бременността на пациентките не са установени придружаващи заболявания, висок ВМІ, усложнения на бременността като хипертония, гестационен диабет или други; една пациентка е на 42 год, другите са на 30, 30 и 33 год. Множество проучвания доказват възрастта като индивидуален рисков фактор за усложнения на бременността, включително мъртвораждане. Една от пациентките е забременяла след АРТ, другите 3 спонтанно. Според дисертацията на Славов С. не се открива по-висока честота на мъртвораждане след IVF едноплодните бременности, но в нашето проучване честотата е 1/19. Фактически при 2/4 пациентки, родили мъртъв плод, не е установена никаква патология, извън хипотиреоидното състояние.

Изводи:

1. В нашето проучване хипотиреоидизмът не се свързва с повишена честота на мъртвораждане.

В България е прието **провеждането на универсален скрининг за заболявания на щитовидната жлеза на всички новородени**, като се предприема изследване на ТСХ на 3 ден след раждането в отделенията по неонатология в болницата, в която е осъществено раждането. Съответно всички новородени, включени в нашето проучване са изследвани за стойностите на ТСХ и **при нито едно дете – нито в изследваната, нито в контролната група не е установен неонатален хипо- или хипертиреоидизъм.**

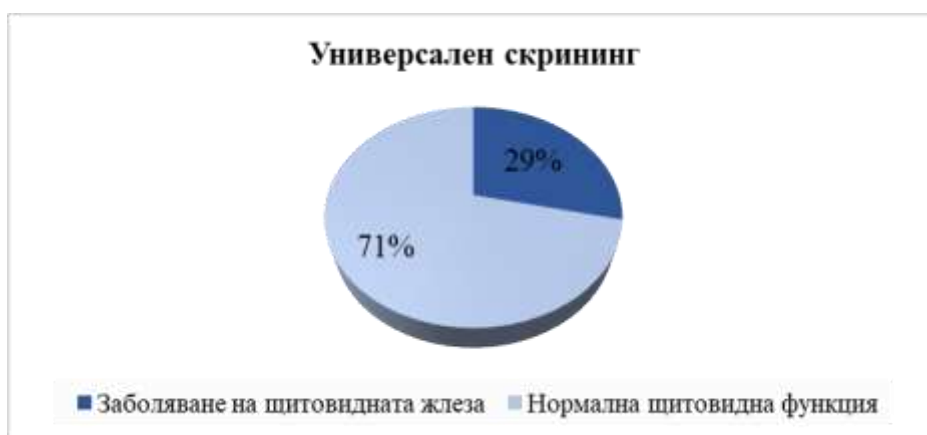
IV.8. СКРИНИНГ

За разтълкуване на резултатите в смисъла на въвеждането на скрининг за заболявания на щитовидната жлеза по време на бременност, направихме по-различно разпределение на групите.

IV.8.1. Универсален скрининг за заболявания на щитовидна жлеза

Част от пациентките в дисертацията са били подложени на универсален скрининг от направения проучването в МЦ Неоклиник при първа визита на акушер гинеколог след положителен тест за бременност – 133 пациентки (100%), като е изследвано само ТСХ. От тях **38 (28,6%) имат заболяване на щитовидната жлеза.**

Фиг. 13 Установено заболяване на щитовидна жлеза при провеждане на универсален скрининг при горна граница на нормата на ТСХ <2,5 mIU/l в първи триместър



При част от пациентките още в Първи триместър са направени допълнителни изследвания на fT4, ТАТ и МАТ и сме получили следните данни: 18,2% от пациентките са с клиничен хипотиреоидизъм (при изследвани 11 пациентки – 2 са с понижен fT4), а ако приемем, че само тези 2 са от общата група със заболяване (n=38) - 5,26% клиничен хипотиреоидизъм; 43,5% са с повишен МАТ (изследвани 30), 22,7% - с повишени и ТАТ и МАТ (изследвани 29). Данните се отнасят за процентното разпределение в групата със заболяване, установено при скрининга. Приравнение към цялата група, при която е проведен универсален скрининг (n=133) имаме следните резултати: **1,5% клиничен хипотиреоидизъм**, 11,27% са с повишени МАТ, 5,26% са с повишени ТАТ.

Заболяванията са разпределени както следва в групата: Тиреоидит на Хашимото – 44,7%, хипотиреоидизъм – 50,0%, дифузна струма – 2,6% и хипертиреоидизъм – 2,6%

Американската асоциация промени горните граници за ТСХ през 2017г. от 2,5mIU/l на 4 mIU/l, както направиха и много от Азиатските асоциации, но Европейските стоят непроменени и неподновени от 2014 година, когато излиза Препоръката за изследване и третиране на бременните със заболявания на щитовидната жлеза. Затова решихме да изследваме групата, в която е проведен универсален скрининг, ако приемем, че **cut off-а на ТСХ е 4**. Тогава заболяване на щитовидната жлеза ще имаме при **15,8% (21 пациентки)** от бременните – процент, доста по-нисък от сега установения и приближаващ се до по-нови проучвания от страни като Португалия, Испания, Полша, Пакистан.

IV.8.2. Анализ за причините за изследване на щитовидната функция

Във втората част на проучването, свързано със скрининга за щитовидни заболявания, изследвахме причините за провеждане на изследване на щитовидната функция при пациентките с хипотиреоидизъм, като от 195 пациентки в Първа група, имахме анамнестични данни за 190 пациентките (I подгрупа) и във Втората група от 130 пациентки имахме анамнестични данни за 97 пациентки (II подгрупа). В първата подгрупа при 48,8% (92/190) изследването е профилактично, при 47,4% (90/190) е имало изразена симптоматика, а 4,2% (8/190) са се изследвали поради фамилна обремененост. Във втората подгрупа 99% (96/97) от пациентките са изследвани профилактично, а 1% (1/97) поради фамилна обремененост.

IV.7.3. Сравнение на универсален и насочен скрининг

За да сравним универсалния и насочен скрининг си поставихме за цел да установим какъв процент от пациентките попадат във Високо-рисквата група за развитие на заболяване и съответно да преценим какъв процент от тях бихме подложили на Насочен скрининг. За тази цел сме следвали критериите на Европейската щитовидна асоциация, които са представени в литературния обзор.

Пациентките разделихме на две подгрупи, като в първата включихме пациентките със заболяване на щитовидната жлеза (n=190/287), а във втората - пациентките, които имат нормални стойности на ТСХ и не приемат терапия за щитовидна жлеза (n=97/287). В първата подгрупа (n=190) допълнително е направен анализ какъв процент от пациентките попадат във високо-рисквата група за развитие на хипотиреоидизъм по време на бременността - 80,5% (153/190), съответно при провеждане на насочен, а не универсален скрининг (спрямо критериите на ЕЩА) бихме пропуснали **19,5%** (37/190) от тях.

Табл. 23 Пациентки, отговарящи на критериите за Високо-рискови за развитие на заболяване на щитовидната жлеза по време на бременност

Група	Високо-рисква група	N	%
Универсален скрининг – пациенти със заболяване	не	8	21,1
	да	30	78,9
	Общо	38	100,0
Пациенти със заболяване от общата група	не	37	19,5
	да	153	80,5
	Общо	190	100,0

В нашето проучване най-често срещаният се критерий е възраст над 30 години – 63,2% (120/190) от пациентките, последван от наличие на друго аутоимунно заболяване - 35,8% (68/190) и на трето място наличие на предшестващ аборт – 31,1% (59/190). В тази група 64 (64/190) пациентки имат клиничен хипотиреоидизъм, като 76,6% (49/64) са във високо-рисквата група и при насочен, а не универсален скрининг бихме пропуснали **23,4%** (15/69) от тях.

Обсъждане. През 2019 г. Българското дружество по ендокринология издаде Препоръки за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза и алгоритъмът на поведение за диагностициране на тиреоидна дисфункция при бременни жени изключва универсален скрининг за TSH на всички здрави жени. Единствено при наличие на рискови фактори са налице индикации за скрининг (т.нар. **насочен скрининг**) за нарушения във функцията на щитовидната жлеза по време на бременост и те съвпадат с гореизброените в Европейската препоръка.

Сравнихме резултатите ни с тези от двете най-машабни международни изследвания по отношение на скрининга на бременните, на базата на които излизат съответно и първите Препоръки на асоциациите (Negro et al. и Lazarus et al.). Резултатите и на двамата показват, че универсалния скрининг хваща повече пациентки с хипотиреоидизъм -2,8% и 4,6%, срещу 0,9% и 0 пациентки. Negro et al. прави изводи, че универсалният скрининг не намалява тежките усложнения като цяло, но след като има шанс да предпази дори една пациентка от тях, значи си заслужава. Lazarus et al. заключава, че универсалният скрининг с голяма вероятност е ефективен, но не може да прецени дали това би имало отражение върху здравето на майката и плода. Важно е да отбележим, че и при двете проучвания горната граница на ТСХ за Първи триместър отговаря на нашата – 2,5 mIU/l.

Подобно на нашето проучване провеждат Horacek et al. в Полша и докладват високи проценти на заболяемост – 10,3%, с пропуск на 55% от пациентите ако се извърши насочен, а не универсален скрининг. Там също са изследвани критериите, които поставят пациента във високо-рисковата група и за разлика от нашето проучване – най-често това е фамилна обремененост (31%), последвана от аборт или преждевременно раждане (14%). Полската асоциация на ендокринологите и Испанската асоциация по акушерство и гинекология препоръчват универсален скрининг с изследване на ТСХ преди забременяване или до 10 г.с.

От страните, близки до България – Румъния няма въведени национални препоръки за скрининг или лечение на хипотиреоидизъм.

На база на получените резултати в нашето проучване, направения обзор и новите Европейски проучвания, предлагаме **модел за ранно откриване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза**. Предлагаме осъществяването на **универсален скрининг** на всички пациентки с потвърдена с ултразвуково изследване вътрематочна бременност, като акушер гинекологът, установил бременността се предполага да назначи лабораторно изследване на ТСХ. Себестойността на изследването не е висока и може да се осъществи в локална лаборатория или медицинско заведение чрез взимане на венозна кръв. Повечето лаборатории в България нямат определени референтни стойности за бременните в популацията, което би било недостатък за правилно интерпретиране на резултатите. Но както препоръчва и Европейската асоциация, при интерпретирането на резултата в такива случаи се използват приетите стойности за ТСХ за континента и страната. Обикновено бременностите в България се установяват в интервала 6-7 г.с., средата на Първи триместър, когато все още се развива с бързи темпове нервната система на ембрионите.

Фиг.14 Модел за ранно откриване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза



V.9. ЛАКТАЦИЯ

Решихме да анализираме как е протекъл процесът на кърмене и колко дълго е продължила лактацията, в случаите, в които не е преустановена по желание на пациентките.

За целта около 2,5 години след раждането успяхме да осъществим телефонен разговор със 212 от пациентките, като при останалите или липсват контакти или не отговарят на посочените телефони. Изключихме 4 пациентки, защото не са кърмили по собствено желание и са приели медикаменти за преустановяване на лактацията непосредствено след раждането. От останалите 208 пациентки – 124 са от групата със заболяване на щитовидната жлеза, а останалите 84 са от групата без заболяване. Получихме следните резултати: от групата с хипотиреоидизъм не са кърмили 18,29% (30/124), докато в контролната група – 4,76% (4/84) от жените. Разликата е статистически значима с $p=0,032$. (Фиг. 16)

Жените, които споделят причина за невъзможността за кърмене са : 4 пациентки с анатомични особености на гърдите, 4 поради недоносеност и нужда от по-дълъг престой в реанимация на новороденото, 6 не са имали кърма, 2 с отворена постоперативно рана, 3 с високи дози на Еутирокс.

Изследвахме връзката на невъзможността за кърмене с показателите за щитовидната функция и не установихме зависимост от ТСХ, fT4, ТАТ и МАТ.



Фиг. 15 Процент на жените, които са кърмили след раждането в двете групи

Попитахме колко дълго (в месеци) жените са кърмили - като за жените в групата с хипотиреоидизъм средно около 7,62 (SD 8,22) месеца, а в групата без заболяване – значително по-дълго – 10,20 (SD 4,13) месеца. Разликата е отново статистически значима – $p = 0,021$.

По отношение продължителността на кърмене, проследихме какъв процент от жените са кърмили повече от 6 месеца – в групата с хипотиреоидизъм 6 или повече месеца са кърмили 41,9% (52/124), а в групата от пациентки с нормална щитовидна функция – 69% (58/84).

Обсъждане. Кърменето е определящ фактор за непосредственото и дългосрочно здраве на новороденото, като предотвратява остри инфекции и програмира по-нисък риск за хронични заболявания и затова винаги е било на фокус за цялото общество. Проведени проучвания докладват, че хипотиреоидизмът директно и индиректно регулира транскрипцията в клетките на гърдата, регулира нивата на циркулиращите хормони (кортизон, пролактин и прогестерон), като по този начин променя синтезираното количество и качество на човешкото мляко. И тъй като тези хормони са галактопоетични и спомагат за установяването на метаболитен приоритет за млечната жлеза по време на лактацията, тялото ги мобилизира за подготовка за лактация, влошавайки по този начин функцията на самата млечна жлеза, изразяващо се в количеството на продуцираното мляко, но и протеиновата му синтеза. Въпреки наличието на достъпна информация за ползите от кърменето и за майката и за плода, глобално процентът кърмещи жени остава нисък, около 48% за интервала 2015-2021 г. В България според последните национално представителни данни за храненето на кърмачетата при едва 10,4% от тях кърменето е започнало в рамките на първия час, изключително кърмените деца до 4-6 месечна възраст са 18,6%, а след 6-ия месец са кърмени 46% от бебетата. В нашето проучване резултатите са близки до националните в групата с намалена щитовидна функция, докато са значително по-високи в групата с нормална щитовидна функция.

По отношение причините за невъзможност за кърмене, в големия си процент те са неясни, а при останалите - свързани с анатомични особености на млечната жлеза или

недоносеността на бебето, като само при 3 пациентки се дължат пряко на дисфункцията на жлезата – поради високите дози Еутирокс, които се налага да приема пациентката постпартум. Като недостатък на проучването отчитаме факта, че информацията е събирана ретроспективно и има субективен характер, а не чрез непосредствено медицинско наблюдение след раждането.

Изводи:

1. Пациентките с хипотиреоидизъм кърмят в по-малък процент, сравнено с жените с нормална щитовидна функция
2. Продължителността на лактацията при пациентките с хипотиреоидизъм е по-малка в сравнение пациентките с нормална щитовидна функция

V. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. През първата половина на бременността при бременни с хипотиреоидизъм честотата на прокървяване и повръщане е по-висока спрямо бременните с нормална щитовидна функция; честотата на хиперемезис гравидарум не е увеличена.
2. Пациентките с хипотиреоидизъм показват по-кратка продължителност на бременността и по-висок риск от гестационен диабет и различни форми на прееклампсия спрямо протичащите с еутироидизъм бременности.
3. Честотата на цезарово сечение е непропорционално по-висока при хипотироидните бременни сравнено с пациентките с нормална щитовидна функция. Голям дял имат относителните индикации за цезарово сечение, следвани от усложненията на бременността и отраженията им върху плода.
4. Основният показател за щитовидна функция, оказващ влияние върху протичането на бременността и раждането е ТСХ.
5. По-лошият изход за новороденото при хипотиреоидизъм се дължи основно на по-честите усложнения на бременността и предтерминно раждане. Далечната прогноза за новороденото също показва разлика при пациентките с намалена и нормална функция на щитовидната жлеза.
6. Липсата на скрининг за заболявания на щитовидната жлеза води до голям брой недиагностицирани и нелекувани бременни. Провеждането на универсален скрининг би обхванало всички пациентки с клиничен и субклиничен хипотиреоидизъм и би намалило процента на усложнения на бременността и подобрило дългосрочната прогноза на поколението.

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоретични приноси

- За първи път у нас е направено проучване сравняващо изхода на бременности, протичащи с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция
- За пръв път се изследва лактацията при пациентки, чиято бременност е протекла с хипотиреоидизъм

Потвърдителни приноси

- В дисертационния труд е направен цялостен анализ на влиянието на хипотиреоидизма върху протичането и усложненията на бременността, начините на родоразрешение и усложненията при различните методи за раждане и влиянието върху състоянието на новороденото

Научно-приложни приноси

- Анализирано е влиянието на фактори свързани с щитовидната функция, имащи отношение към протичането на бременността и раждането
- Анализирано е значението на различните видове скрининг и е предложен алгоритъм за откриване и проследяване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза

VII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Станкова Т., Николов А. Риск от гестационен диабет при пациентки с хипотиреоидизъм по време на бременност. *Акушерство и гинекология*, 2024, 1, 3-7.

2. Станкова Т., Николов А. Протичане на бременността и раждането при хипотиреоидни състояния на щитовидната жлеза. *Акушерство и гинекология*, 2020, 3, 15-21.

3. Stankova T., Karamisheva V., Nikolov A. Screening for thyroid disorder in the first trimester of pregnancy. Доклади на Българска академия на науките *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*. Приета за печат с Протокол 5/28.05.2024 г.

В памет на баба Лета и дядо Тончо.

Взимам вярата ви в мен, когато не откривам своята.