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

ПРОТИЧАНЕ НА БРЕМЕННОСТТА И РАЖДАНЕТО ПРИ ХИПОТИРОИДНИ СЪСТОЯНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА ПРИ ЕДНОПЛОДНА БРЕМЕННОСТ

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

на Д-р ТОНЯ ГЕОРГИЕВА СТАНКОВА - ПЕТКОВА

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 24.09.2024 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.02.2025г. 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

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

I. ВЪВЕДЕНИЕ 5

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 6

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 45

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 46

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 53

VI. ИЗВОДИ 134

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 135

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 136

IX. КНИГОПИС 137

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	-	Асистирани 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
BMI	-	(body mass index) индекс на телесното тегло
DIO	-	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 аборти, хиперемезис гравидарум, преждевременни раждания, гестационен диабет, хипертония и преeклампсия, 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

II.1. Дефиниции, етиология и епидемиология

Хипотиреоидизъм по време на бременност се дефинира като заболяване на щитовидната жлеза, протичащо с повишени стойности на ТСХ в сравнение с популацията и триместър – специфичните референтни стойности. Той може да бъде клиничен (изявен) хипотиреоидизъм – протичащ с повишени стойности на ТСХ и ниски стойности на fT4 или субклиничен хипотиреоидизъм – повишени стойности на ТСХ и нормални нива на fT4. Понятието хипотироксинемия включва ниски стойности на fT4 при нормални на ТСХ [136].

Етиология – Ендемичният йоден дефицит е отговорен за повечето случаи на хипотиреоидизъм в световен мащаб, докато тиреоидитът на Хашимото е основната причина за състоянието в йод-адекватните части на света (около 90% от бременните са положителни за антитела) [14,136].

Епидемиология – По време на бременност спонтанният хипотиреоидизъм е с честота 2-3%, като 0,3%-0,5% от жените са с изявен хипотиреоидизъм, а 2% до 2,5% със субклиничен хипотиреоидизъм [14,101,136].

Референтните стойности за ТСХ за Европейската щитовидна асоциация (ЕТА) бяха обновени 2014 година, а за Американската 2017 година (Фиг.1) [12,76]. Важно е да се отбележи, че и двете асоциации на първо място подчертават, че референтните стойности трябва да бъдат определени за всяка отделна извънболнична или болнична единица, както и локално. Препоръките на ЕТА са взаимствани и от Българското Дружество по Ендокринология и са актуалните за България [4]. Единственото проучване за определяне Референтен интервал за ТСХ за нашата страна е направено 2019г. – ретроспективен моноцентров анализ, на базата на 130 пациентки, като определените граници са: първи триместър: 0,30 - 2,97 mIU/L, втори триместър: 0,596 - 3,514 mIU/L, трети триместър: 1,647 - 3,87 mIU/L [7].

Триместър/ТСХ	**Европейска щитовидна асоциация**	**Американска щитовидна асоциация**
ТСХ в Първи триместър	<2,5 mU/l	0,1 – 4,0 mU/l
ТСХ във Втори триместър	<3,0 mU/l	0,2 – 3,0 mU/l
ТСХ в Трети триместър	<3,5 mU/l	0,3 – 3,0 mU/l

Табл. 1 Референтни стойности на ТСХ според Европейската и Американската щитовидни асоциации

II.2. Физиологични промени в тиреоидната функция по време на бременността

Тиреоидните хормони са много важни за растежа и развитието на мозъка на фетуса и новороденото, както и за много други аспекти на бременността, феталния растеж и развитие. Нарушение в тиреоидната функция като хипотиреоидизъм и тиреотоксикоза могат да въздействат върху здравето както на майката, така и на детето преди и след раждането, като при възрастните това включва и висока честота на ментална ретардация. Феталната щитовидна жлеза започва концентриране на Йод и добива способността да синтезира хормони в първи триместър, приблизително 10 г.с. [14]. Въпреки това плодът е изцяло зависим от майчините щитовидни хормони до 18 г.с., фактически периода, най-важен за развитието на феталния мозък [31]. То продължава и след първи триместър през цялата бременност. Заболяванията на щитовидната жлеза по време на първата половина на бременността се асоциират с множество усложнения на бременността, включително преeклампсия, гестационен диабет, предтерминно раждане, фетална смърт и ниско тегло на новороденото, както и интелектуално изоставане на поколението. Тиреоидните хормони имат най-изразен ефект върху терминалните стадии на развитие на диференциация и развитие на феталния мозък, включващо синаптогенеза, дендритен растеж, аксонна миелинизация и невронална миграция. ТН рецепторите са широко експресирани във феталния мозък и съществуват преди времето, в което фетусът започва да продуцира тиреоидни хормони [14].

Щитовидната стимулация започва още през първия триместър на бременността от човешки хорион-гонадотропин (ЧХГ), който има структурна хомология с тироид-стимулиращия хормон (ТСХ). Също така съществува и естроген-медиирано увеличение на циркулиращите нива на тироид-свързващия глобулин (ТСГ) -2-3 пъти в серумната концентрация. Това започва няколко седмици след концепцията и достига плато в средата на бременността. В механизмите на увеличението му участват увеличената му синтеза от черния дроб и естроген медиираното удължаване на сиализацията му, което съответно увеличава полуживота му от 15 мин на 3 дни. Повишените нива на ТСГ намаляват концентрацията на свободния Т4, което води до увеличение секрецията на ТСХ от хипофизната жлеза и съответно на тиреоидните хормони. Своят пик те достигат около 20 г.с. и персистират до термина. Промени се наблюдават и в метаболизма на Йода, който има особено значение като субстрат за синтезата на тиреоидните хормони.

II.3. Механизми на физиологичните промени на щитовидната функция по време на бременност.

1. Роля на плацентата

Ефект на щитовидните хормони върху плацентата

Важно е да се разбере, че по време на бременността, плацентата може да играе централна роля в отговора и регулацията на майчините щитовидни хормони. Скорошен обзор на Adu-Gyamfi et al. обяснява добре наличните данни за ефекта на щитовидните хормони върху плацентата [10]. Интересно е, че в състояния, свързани с неправилна плацентация (прееклампсия, аборт, интраутеринна ретардация на плода), проучванията са установили абнормни стойности на ТСХ. Установно е, че за пролиферацията и диференциацията на цитотрофобласта са нужни оптимални стойности на щитовидните хормони. Още повече, че щитовидните хормони могат да регулират екстравилозната трофобластна инвазия, като се показва невъзможност екстравилозният трофобласт да мигрира и инвазира децидуата в контролирани проучвания при бозайници. Открита е намалена мРНК експресия на молекули като металопротеиназите (ММП2 и ММП3), онкофетален фибронектин и интегрин алфа5бета1, в екстравилозния трофобласт, когато е третиран с Т3 [110,153]. При майки с хипотиреоидизъм е установена промяна в противовъзпалителните механизми в плацентата, проявяващи се като намалена експресия на IL-4, IL-10 в децидуата [135]. Ако някой от горните механизми е променен/неправилен поради щитовидно заболяване, това може да доведе до неправилно функционираща плацента.

Регулация на щитовидните хормони в плацентата

Наличието на щитовидни хормони в плацентата се осигурява от регулацията на йода, метаболизма на щитовидните хормони и техния транспорт. Скорошно проучване на Peng et al. изследва дивергенцията на Йод и щитовидни хормони в плацента на термин [115]. Плацентата е единственият орган, освен щитовидната жлеза, който може да складира Йод. Вярва се, че стриктната регулация на йодния транспорт е с цел осигуряване предпазването на фетуса от свръх експресия на Йод. Но така или иначе, плодът има нужда от Йод, като той се осигурява чрез прием от майчиния Йод, плацентарна дейодинация на щитовидни хормони и способността на плацентата да складира и транспортира Йод към феталната циркулация. Смята се, че механизмите на транспорт са сходни с тези в щитовидната жлеза. Притока на Йод е през нат-

риево/йоден симпортер (НЙС), докато ефлуксът е от Пендрин. В проучването на Peng et al. НЙС е високо експресиран в апикалните мембрани на синцитиотрофобласта от феталната страна на плацентата, докато Пендринът се установява както в синцитиотрофобласта, така и в цитотрофобластните слоеве на плацентата. Дейодиназите са свързани със Селена ензими, отговорни за катаболизма на специфични йодни атоми от йодтирониновата молекула [49]. Те биват три подтипа: I, II и III (DIO1, DIO2 и DIO3), като всеки от тях има фундаментални функции в регулацията на щитовидните хормони. DIO1 се характеризира с генериране на T3 чрез дейодинизация от T4; нейната роля не е особено важна, тъй като активността ѝ е по-малка от на другите дейодинази [22].

DIO2 продуцира T3 чрез 50-деиодинизация от T4, увеличавайки възможността за използване на T3, като се оказва, че е изключително важен за развитието на фетуса по време на бременността. Освен това е установено, че физиологичната концентрация на щитовидни хормони стимулира трофобластната ендокринна функция, докато промените в наличието на щитовидни хормони са свързани с промени и във феталния растеж и тегло [42,92]. DIO3 се намира във висока концентрация в плацентата и е ензимът, отговорен за превръщането на T4 в rT3 (неактивна форма) и катализирането на конверзията на дийодотиронин (T2) от T3, намалявайки нивото на T3 [57,75]. Той е високоекспресиран в синцитиотрофобластните и цитотрофобластните слоеве на терминалната плацента, феталния ендотелиум и децидуата, която е в контакт с майчината циркулация. Тази оптимална позиция осигурява адекватни Йодни доставка и освобождаване към феталната циркулация. Докато в първи триместър DIO2 се експресира в цитотрофобласта и по-малко в синцитиотрофобласта, а DIO3 е в синцитиотрофобласта и е много слабо застъпен в цитотрофобласта.

По отношение на плацентарната регулация на транспорта на щитовидни хормони, те трябва да преминат през апикалния слой и базалния слой на синцитиотрофобласта, да преминат интрацелуларно през цитотрофобласта и да достигнат до феталния ендотелиум. Същевременно стойностите на T3 и T4 в майчиното кръвообращение са по-високи, отколкото във феталното, което показва, че малка част от тях преминават през плацентата. От феталната страна на плацентата, rT3 са увеличени, което играе основна роля в осигуряване на ниски нива на T3. Разглеждайки всичко това заедно, се установява, че плацентата тясно регулира достъпа на щитовидни хормони до плода. До момента са установени 6 транспортера на щитовидни хормони в плацентата: Голям транспортер на амино киселина – 1 (LAT1), Голям транспортер на амино

киселина - 2 (LAT2), Органичен полипептид, транспортиращ амини 1A2 (OATP1A2), Органичен полипептид, транспортиращ амини 4A1 (OATP4A1), Монокарбоксилазен транспортер - 8 (MCT8), Монокарбоксилазен транспортер – 10 (MCT10). Открива се строго определена експресия на тези транспортери върху майчината и феталната страна на плацентата и се смята, че нарушението ѝ допринася за неправилната плацентация [10].

Отговор на Щитовидната функция на майката на Плацентарните фактори

По-горе описаните механизми са отговора на плацентата на щитовидните хормони, като съществуват силни доказателства за дисфункционална плацентация и щитовидни заболявания. Остава въпросът дали фактори, секретирани от плацентата могат да променят майчината щитовидна функция, евентуално водейки до гестационен хипотиреоидизъм. Като потенциални регулатори до този момент са доказани плацентарния ЧХГ, Плацентарния растежен фактор (PIGF), про-ангиогенезен фактор и разтворима FMS-подобна тирозинкиназа-1, антагонист на VEGF и PIGF сигнализацията [10,26]. Продуцираният от плацентата ЧХГ има молекулярни сходства с ТСХ. Хомоложността между бета-субединицата на ЧХГ и ТСХ позволява стимулация на щитовидната жлеза чрез свързване и активиране на ТСХ рецепторите на щитовидните фоликуларни клетки и упражняване на ефект чрез вътреклетъчни пратеници. Смята се, че както амплитудата, така и продължителността на ЧХГ пика играят роля в степента на стимулация на щитовидната жлеза. Наблюдава се преходна супресия на ТСХ и увеличение на серумния fT4 при високи концентрации и на ЧХГ, които персистират по-дълго. Това до известна степен се потвърждава от проучвания, които изследват ролята на ЧХГ в хиперемезис гравидарум, където се смята, че умерен преходен гестационен хипертиреоидизъм може да причинява ексцесивното повръщане и загубата до 5% от теглото на бременната. Korevaar and al. подкрепят тази констатация, демонстрирайки асоциацията между висок серумен ЧХГ и увеличен риск от изявен и субклиничен хипотиреоидизъм [68]. Интересно е наблюдението, че високият BMI, мъжкият пол на плода и повече от 2 раждания, се свързват с намален отговор на щитовидната жлеза на увеличените ЧХГ концентрации.

Плацентарен растежен фактор (PIGF) и разтворима FMS-подобна тирозинкиназа-1(s-Flt-1)

Плацентарния растежен фактор, продуциран от плацентата има 53% молекулярна хомоложност с васкуларния ендотелиален растежен фактор (VEGF), докато s-Flt-1 е антиангиогенен фактор, продуциран от плацентата и може да антагонизира ефекта на PIGF и VEGF. Тези два фактора са потенциални регулатори на васкуларната ендотелиална хомеостаза в плацентата. Дисрегулацията им, например съотношението между увеличен sFLT1 към понижен PIGF, е замесена в усложнения на бременността като преeклампсия, интраутеринна ретардация на плода и малък за гестационната възраст плод [33,151]. Щитовидната жлеза е добре васкуларизиран орган, като в проучвания при животни е установено значително намаление на васкуларизацията при наличие на VEGF блокада. Първи Korevaar and al. изследват ефекта на продуцираните от плацентата фактори върху щитовидната функция на новороденото, като установяват позитивен ефект на увеличения PIGF върху fT4, докато увеличението на sFlt1 се съпровожда с увеличение на TCX и намаление на fT4 в кръв от пъпната връв, взета при раждането. В последващо проучване този път върху ефекта на двата фактора върху майчината щитовидна функция, те установяват, че sFlt1 има значителен негативен ефект върху нивата на fT4, докато не се открива линеарна асоциация с TCX. Много високите стойности на sFlt1 се свързват с 2,4 пъти по-висок риск от субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременност, вероятно поради ефекта на последния върху TCX. В подкрепа на това говори и проучването на Levine et al. при пациентки с преeклампсия, което установява по-голямо увеличение на TCX при високи стойности на майчина sFlt1, предполагайки субклиничен хипотиреоидизъм при пациентки с преeклампсия. PIGF от друга страна, се свързва с негативен ефект върху TCX и fT4. Тези резултати са различни от установените върху феталната щитовидна жлеза. Авторите предполагат различна стимулация на ангиогенезата от PIGF върху напълно формиралата се майчина щитовидна жлеза и новосформираната фетална щитовидна жлеза [83]. Във връзка с този модел Korevaar and al. анализира и ефектна на двата фактора спрямо стойностите на ЧХГ [68]. Последният е известен като стимулатор на ангиогенезата и може да намали анти-ангиогенезния ефект на sFlt1, докато при увеличение на стойността му при увеличени нива на PIGF обикновено се установява намаление на щитовидната функция (вероятно чрез хиперстимулация през механизъм, подобен на този действащ през цАМФ/протеинкиназа пътя). Изследва се и потен-

циалната роля на PlGF като биомаркер в предикцията и диагнозата на гестационнен диабет и щитовидна дисфункция. Обяснението идва от факта, че хипергликемията въздейства на ангиогенезата и стимулира плацентарната неоваскуларизация. Промени в стойностите на PlGF са свързани предимно с нивата на глюкозата на гладно, което може да обясни предиктивната му роля особено в пациентки, които нямат рискови фактори за диабет или инсулинова резистентност преди бременността [155].

2. Роля на йода

Йода е есенциален микронутриент за синтезата на щитовидните хормони. Бременността, като състояние на множество физиологични промени, увеличава нуждата от Йод с около 50 %, поради увеличения ренален клирънс чрез увеличената гломерулна филтрация, релативно увеличената продукция на майчини щитовидни хормони и увеличените фетални нужди за продукция на собствени хормони през втори и трети триместър [26, 126]. Транспортът на Йод до щитовидната жлеза е чрез активен транспорт, който се влияе от ТСХ и концентрацията на Йод в кръвта. Някои автори смятат, че при умерен дефицит, се увеличава секрецията на Тироксин, което води до хиперплазия на щитовидната жлеза, което балансира недостига. Други допълват, че йодния дефицит води до увеличение на циркулиращия ТСХ, което се асоциира с увеличен оксидативен стрес вероятно антагонизирайки инсулина, като по този начин се стига до хипергликемия. Оксидативния стрес от своя страна води до възпалителен отговор, който отключва щитовидна автоимунност [152,159]. В подкрепа на тези теории е установената асоциация между Йодния дефицит и наличието на повишени ТАТ и МАТ. Освен това в Йод – негативни райони при пациентки, положителни за МАТ, по-често се развива субклиничен или изявен хипотиреоидизъм по време на бременност.

През последните години с представянето на универсалната йодирана сол, по-скоро се наблюдава хроничен свръхприем на Йод. Системен обзор и мета-анализ, включващ проспективни проучвания, показват, че свръхприема се асоциира значително със субклиничен хипотиреоидизъм в общата популация [61]. Преходният Волф-Чайков ефект описва как нивото на щитовидните хормони би намаляло под действие на високите концентрации на Йод в серума като това се случва след няколко дни. Смята се, че при чувствителни индивиди, адаптация може и да не се случи и това да доведе до йод-индуцирана щитовидна дисфункция или субклиничен хипотиреоидизъм с или без

автоимунен тиреоидит. Няколко различни проучвания подкрепят данните, че свръхприемът на Йод по време на бременност, може да доведе до субклиничен хипотиреоидизъм.

Съответно възниква въпросът за йодния статус на населението на България. Две международни групи и проучвания: 2005 г. - оценката на международна експертна група поставя страната сред успешно преодолелите проблема „йоден дефицит" и проучване на Bath през 2017г. също определя населението в страната в групата с оптимален йоден прием [9,10]. Същевременно мащабно проучване на територията на страната, проведено през 2020 г. показва следните резултати: ниска концентрация на йод в урината (UIC) е налице при 221 бременни жени (41,1%), а нормална и над-оптимална – при 316 бременни (58,9%), като районите с най-ниска концентрация са Гоце Делчев, Габрово и Троян [11,16,28,147].

3. Роля на естрогена

Промените в циркулиращия естроген по време на бременност могат да бъдат друг фактор, отговорен за развитието на гестационен хипотиреоидизъм. Известно е, че има увеличение в базалните нива на тиреоглобулина в отговор на увеличения естроген. Това увеличава способността за свързване на свободните щитовидни хормони, което на свой ред стимулира хипоталамо-щитовидната ос. Така щитовидната жлеза е предиз-викана да продуцира повече щитовидни хормони, за да осигури нормално количество на свободни щитовидни хормони. Проучване на De Geyter et al. показва, че жените със субклиничен хипотиреоидизъм и на фиксирана дневна доза на левотироксина (50 ug), все още са с увеличени стойности на ТСХ, достигащи статистически значима разлика, сравнени с еутироидни пациентки, между 6 и 8 г.с. Това, погледнато отблизо, повтаря пътя на растящите естрогенови нива по време на ранната бременност. В ретроспективно кохортно проучване в клиника за асистирана репродукция се докладва, че 24% от жените са развили умерен хипотиреоидизъм, като се установява силна асоциация между стимулацията с Гонадотропин и увеличените стойности на ТСХ и fT4 по време на ранната бременност [35,54]. Benaglia et al. подкрепя данните, като установява увеличен ТСХ след стимулация на овулация при преди това еутироидни пациентки. Подозира се, че лечението с Гонадотропин и свързаният с това по-висок Е2, може да доведе до по-нататъшно увеличение на Тироглобулина и намаление на свободните щитовидни хормони [19]. Обзор на Mintziori et al., изследващ щитовидната

функция и резултатите от ин витро фертилизация (IVF), подчертава ин-виво експерименталните данни, че 17 бета-естрадиола директно регулира в посока намаление концентрацията на паравентрикуларните ТРХ и мРНК. От друга страна високите нива на естроген супресират Т-клетките хелпери тип 1 (Тх1), които се смята да са важни за развитието на антитиреоидна автоимунност (наличие на ТАТ и МАТ). Наличието на антищитовидни антитела само по себе си е рисков фактор за развитие на хипотиреоидизъм по време на бременността. Най-общо погледнато еутироидните жени, провеждащи IVF развиват хиперестрогенно състояние; при някои то може да доведе до увеличение на ТСХ [97].

II.4. Въздействие на хипотиреоидизма върху протичането на първата половина на бременността

Проучванията предполагат връзка между хипотиреоидното състояние на бременната и увеличение честотата на абортите и предтерминните раждания. Спонтанно прекъсване на бременността или аборт обикновено настъпва в около 17-31% от бременностите. Това често се дефинира като загуба на бременността преди 20 гестационна седмица и е свързано с множество клинични фактори като възраст на майката, фамилна анамнеза, придружаващи заболявания. Тъй като много от абортите се случват още преди бременността да е регистрирана клинично, е трудно да се определи точната им честота, както и точният момент на прекъсване статистически. Много проучвания предполагат връзка между високите стойности на ТСХ и прекъсването на бременността. Negro et al. докладва значително по-голяма честота на аборти при отрицателни за антитела пациентки и ТСХ между 2,5 и 5,0 mU/L, сравнено с тези с ТСХ <2,5 mU/L (6,1% срещу 3,6%) [104]. Подобно е проучването и на Benhadi et al. сред 2497 бременни в Дания, което показва увеличение честотата на абортите с увеличение на майчините стойности на ТСХ [20]. Множество проучвания от всеки край на света показват сходни резултати – в Австралия ТСХ >95тия персентил се свързва с увеличен риск от аборти (OR 3,66), в Китай по-ново проучване също демонстрира пропорционално увеличение на риска от аборт с увеличение стойностите на ТСХ. Този ефект се усилва от наличието на антитела.

Stagnaro-Green и колеги първи демонстрират асоциация между загуба на бременността и наличието на антищитовидни антитела (ТАТ, МАТ), като установяват 2 пъти увеличение на риска от аборт (17% vs. 8.4%,p=0.01) [138]. От тогава множество

проучвания изследват тази зависимост, показвайки сходни резултати. В скорошен мета-анализ на 8 проучвания, обединеният относителен риск от аборт при жени с антищитовидни антитела сравнен при такива без, е 2,31. Трябва да се отбележи, че АТ-положителните жени са били малко по-възрастни и с по-високи стойности на ТСХ. Въпреки че ясно е показана асоциацията между двата процеса, не е установена причинно-следствената връзка и подлежащите механизми. Три работни групи за проучвания демонстрират възможен механизъм чрез увеличение на феталната резорбция в миши модел. Други хипотези за механизма включват антитяло-медиирана умерена щитовидна хипофункция, кръстосана реактивност на щитовидните антитела с ЧХГ рецептори в Зона Пелуцида, наличие на конкурентна органонеспецифична автоимунност и увеличени нива на ендометриалните цитокини при жени с автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Някои проучвания показват и увеличение на честотата на повтарящи се аборти сред жените (обикновено около 1% в популацията). При тях се среща по-често наличие на ТАТ и/или МАТ (22,5% сравнено с 14,5% здрави пациентки), или 2,5 пъти увеличение на риска.

В литературата се обсъжда участието на щитовидната жлеза и в етиологията на хиперемезис гравидарум. Различни проучвания съобщават, че 40 до 73% от бременните, страдащи от това състояние, имат увеличени нива на fT4. Не толкова силна е връзката със стойностите на ТСХ. Патофизиологията на хиперемезис гравидарум не е изцяло изяснена, въпреки че се асоциира с повишени стойности на ЧХГ и fT4 [113]. В друго проучване се изследва честотата на щитовидните заболявания при жени с ексцесивни повръщания, както и ролята на антищитовидните антитела. Авторите докладват щитовидна дисфункция значително по-често в изследваната група (38% към 6% в контролната група), както и сигнификантно по-често наличие на антищитовидни антитела – ТАТ в 24% (0 в контролната група); МАТ в 5,5% (6%) – без значителна разлика. Хиперемезис гравидарум може да се счита за рисков фактор за постпартален тиреоидит. Щитовидните антитела трябва да се изследват при бременните с това състояние в ендемичните за гуша и йоден дефицит региони [11].

Множество проучвания изследват корелацията между субклиничния, клиничния хипотиреоидизъм и хипотироксинемията и преждевременното раждане, като се установява силна връзка между тях. Най-голямото проучване, изследващо асоциацията им е на 17 298 бременни, проведено от Casey et al. и установява, че субклиничният хипотиреоидизъм се свързва с увеличение на риска от преждевременно раждане преди

34 г.с. (4% срещу 2,5% при контроли), но няма значително увеличение преди 32г.с.(2,5% към 1%) или преди 36 г.с.(7% към 6%) [30]. В мата-анализ, включващ 10 кохортни проучвания и 20 079 клинични случая, се установява комбиниран релативен риск от 1.30 при клиничния хипотиреоидизъм. Той е значително по-голям за страните в Азия – 2.06, сравнен с Европа 1.20. Завишен релативен риск е установен и при субклиничния хипотиреоидизъм в Азия (1.36), докато за Америка и Европа връзка между двете не се доказва. Изолираната хипотироксинемия на свой ред има комбиниран релативен риск от 1.31. Въпреки това в някои проучвания не се доказва увеличен риск от преждевременно раждане, като се смята,че това може да се дължи на приетите гранични стойности на TCX, както и да се влияе от изключването на положителните за антитела бременни или на тези с придружаващи заболявания [84]. Смята се, че механизмът, по който хипотиреоидизмът повишава риска от предтерминно раждане е възможен по няколко различни пътя. Едното възможно обяснение е възпалителен процес с промени в цитокинните връзки в матката и липса на двоен контрол на възпалителните процеси. Друг предполагаем механизъм е възможността щитовидните хормони директно да повлияват феталното развитие чрез действие върху майчиния и фетален метаболизъм [99].

Стерилитет и Асистирани репродуктивни технологии

Глобално честотата на инфертилитета трудно би могла да бъде изчислена, но се смята, че е някъде в интервала 10-15% и не се променя съществено въпреки развитието на асистираните репродуктивни технологии. През последните години се установява връзка между репродуктивните неуспехи и автоимунни заболявания (като автоимунния тиреоидит) и темата привлича все повече изследователи в световен мащаб. Докато клиничния хипотиреоидизъм е добре известен рисков фактор за инфертилитет, то асоциацията между субклиничния хипотиреоидизъм и щитовидния автоимунитет с него не е толкова добре проучена [130]. Демонстрирани са проучвания, в които честотата на инфертилитета при пациентките с автоимунно заболяване на щитовидната жлеза достига до 47% [123]. Приносът на автоимунния тиреоидит е широко изследван при жените с репродуктивни проблеми. Общите данни предполагат значително по-често наличие на антитела при жените с инфертилитет, отколкото при контроли. Poppe et al. калкулират среден релативен риск от 2,1, според който наличието на автоимунен тиреоидит е по-високо при жените, посещаващи клиниките по репродуктивни технологии, в сравнение с популацията [119].

Основните данни от проведените асистирани репродуктивни технологии, които се проследяват са: брой на добитите ооцити, процент на фертилизация, процент на имплантация, процент постигнати клинични бременности на ембриотрансфер, качество на ембрионите, процент на абортите и на живите раждания. Интересно е проучване на Medenica et al., включващо 52 жени (26 МАТ- позитивни и 26 МАТ – негативни), при което са използвани два протокола за хормонална стимулация, къс и дълъг, в зависимост индивидуалните различия на пациентите и МАТ-положителните пациентки са били на терапия с Левотироксин (средна дневна доза 67.49+/-29.40мкг) за период от средно 19.5 месеца. Резултатите по отношение добитите ооцити и процента на фертилизация са сходни в двете групи, за разлика от процента на имплантация, който е по-нискък при МАТ – положителните пациентки. Процентът бременности при иницииран цикъл и при ембриотрансфер е сигнификантно различен при АТ-положителните и отрицателните пациентки (30,8% срещу 61,5%) и съответно 34,8% срещу 66,7%. Различните анализи показват, че жените със завишени стойности на МАТ имат значително по-малък шанс за постигане на бременност [94].

В ретроспективно проучване на Zhong et al., включващо 90 пациентки със завишени щитовидни антитела и 676 без завишени, е проведено IVF/ICSI, като стимулацията е еднаква за всички и е проведена по дълъг протокол. Не се установява сигнификантна разлика в дните на овариална стимулация, тоталната доза на гонадотропина и получения брой ооцити между двете групи. Процента на фертилизация (64,3% срещу 74,6%), процента на имплантация (17,8% срещу 27,1%) и процента на клинични бременности (33,3% срещу 46,7%) след IVF и ембриотрансфер са значително по-ниски при пациентките с повишени антитела в сравнение с контролната група. Авторите не докладват щитовидната функция в проучването [168].

В мета-анализ на девет проучвания, включващи 4396 пациентки, Busnelli et al. са изследвали асоциацията между жените с автоимунен тиреоидит и резултатите от IVF/ICSI. Не установяват статистически значима разлика в броя ооцити (стандартна осреднена разлика 0,10), процента на фертилизация (OR 1,11), процента на имплантация (OR 0,98) и постигнатите клинични бременности на цикъл (OR 0,90). Самите автори обясняват това с теорията, че антищитовидните антитела могат да свързват антиген, експресиран в zona pellucida, нарушавайки функционалната ѝ роля и вярват, че вероятна причина за липса на разлика в резултатите между двете групи е това, че са анализирани само данните от ICSI протоколите, но не и от класическите IVF про-

токоли. Поради това те изказват предположението, че ICSI може да преодолее негативното влияние на щитовидните автоантитела по повърхността на ооцитите, подчертавайки едновременно, че такова дефинитивно заключение не може да се направи поради недостатъчните доказателства в полза на системната употреба на ICSI при пациенти, положителни за антитела [29].

Най-скорошният мета-анализ, направен от Poppe et al., включва четири проучвания само на ICSI резултати при пациентки с и без антищитовидни антитела. Според включените проучвания е използвана гранична стойност на TCX от 2,5 и 3 mIU/L за дефиниране на субклиничен хипотиреоидизъм. Мета-анализът установява подобен процент на фертилизация (комбиниран OR 1.02), на имплантация (комбиниран OR 0,98) и постигане на клинична бременност (комбиниран OR 0.91) при двете групи. Авторите предполагат, че присъствието на антищитовидни антитела може да се превърне в независима индикация за ICSI при инфертилитет и да подобри качеството на ембриона [120].

От разгледаните проучвания, сравняващи четирите параметъра, не може да се извади дефинитивно заключение за ефекта на антищитовидните антитела и субклиничния хипотиреоидизъм върху резултатите от пациентките, претърпели АРТ. Докато проучването на Zhong et al. докладва по-нисък процент на фертилизация, имплантация и постигнати бременности след IVF и ембриотрансфер, Medenica et al. не отчита съществени разлики. Това може да се дължи на субектите в групите, като е възможно някои от тях да са преминали през ICSI [94,168].

Връзката между щитовидната функция и репродуктивната система става ясна и в светлината на овариалната хиперстимулация, като повишаването на Естрадиола води до повишаване на Тироид свързващия глобулин. По този начин се увеличава количеството на свързаните форми на щитовидните хормони, което води до намаляване количеството на свободните хормони, индуцирайки продукция на TCX [130,145]. Изхождайки от това и предполагайки, че щитовидната функция може да повлияе на резултатите от цикъла на ин витро фертилизация, Werghofer et al. правят проучване тип случай-контрола, за да изследват влиянието на щитовидната функция и антитела върху качеството на ембрионите при ин витро пациентки с нисък функционален овариален резерв. Резултатите показват: при пациентките с малък овариален резерв, еутироидни с ниско-нормално TCX (TCX<2,5mIU/ml), МАТ значително повлиява ембрионалното

качество; при завишени стойности на МАТ и високо-нормално ТСХ (ТСХ 2,5-4mIU/ml), тенденцията показва намалено ембрионално качество, но не е статистически значимо. Полученият резултат подкрепя определящата роля на щитовидните антитела като самостоятелен фактор от хипотиреоидизма [162]. Може да се приеме, че циркулиращите автоантитела действат като маркер за генерален имунен дисбаланс с комплексни промени на фона на това органо-специфично заболяване, което влияе на имунологичната връзка между майката и ембриона. В човешкия ендометриум, в зависимост от менструалната фаза, са експресирани ТСХ- и ТХ-рецептори, което позволява да се спекулира с ролята на тироидните хормони и ТСХ във физиологията на човешкия ендометриум (пролиферация, матурация) и потенциално на имплантационния процес и ранното бластоцистно развитие, особено при наличието на автоимунно заболяване на щитовдината жлеза. Още повече, тироглобулина и тиропероксидазата също са експресирани в ендометриума, като биха могли да бъдат отговорни за локалната продукция на тироксин, правейки го податлив на действието на МАТ и ТАТ [130]. Много малко проучвания са изследвали влиянието на повишените автоантитела при пациентки върху ендометриума. Едно от тях е на Kilic et al. върху 69 пациентки с неуточнен инфертилитет, но не успява да документира някаква разлика в ендометриалната структура между жените с нормални и завишени антитела [63].

Допуска се директният ембриотоксичен ефект на щитовидните антитела върху трофобласта, ограничавайки инвазията и възпрепятствайки нормалното развитие на фетуса. В опити с мишки се доказва кръстосана реактивност между щитовидни автоантитела и трофобластни антигени, което води до увеличена загуба на плода, с по-ниско тегло на плацентата и плода. Смята се, че антителата могат да влияят и на пост-имплантационния ембрион, като МАТ повлиява развитието и може да доведе до загуба на плода [130].

По отношение резултатите от честотата на абортите при пациентки, претърпели ин витро оплождане, както споменахме Zhong et al. докладват 2,07 кратно увеличение на риска от преждевременно раждане при жените със завишени антитела, като Busnelli et al. докладват близки резултати [29,168]. В повечето анализи авторите съобщават, че не е направена съпоставка спрямо възрастта на пациентките, което биха препоръчали при последващи изследвания. При пациентките претърпели ICSI при повечето проучвания не се открива повишаване честотата на абортите и преждевременните раждания [120].

Скрининг и лечение при пациентките с инфертилитет, планувaщи ин витро фертилизация. Докато предишните препоръки на Американската асоциация по клинична ендокринология и Американския колеж по акушерство и гинекология не препоръчваха универсален скрининг на всички бременни или на жените, планувaщи бременност, дори тези, на които предстои ин витро фертилизация, то през 2017г. Американската щитовидна асоциация издаде Препоръки при заболявания на щитовидната жлеза и бременност, като поради недостатъчни доказателства за ползата от универсален скрининг, те го препоръчват само при пациентки, запланувани за асистирана репродуктивна технология и за носителките на повишени МАТ. Изявлението на Американската асоциация по репродуктивна медицина уточнява, че наличните данни подкрепят рутинното изследване на ТСХ при жени с инфертилитет, но не и при пациентки със завишени МАТ, освен ако ТСХ не е по-високо от 2,5mIU/L [12,130].

Проведени са няколко проучвания, проследяващи влиянието на лечението с левотироксин върху честотата на абортите, ражданията, клиничните бременности и неврологичното развитие на поколението при пациентките със субклиничен хипотиреоидизъм и инфертилитет. При тези с клиничен хипотиреоидизъм, както споменахме в главата за лечение, отдавна са доказани ползите от него. Две малки проучвания, включващи съответно 64 и 70 пациентки, претърпели ин витро фертилизация или ICSI, показват сходни резултати, като е използвана горна граница на нормата за ТСХ до 4mIU/L. В първото установяват, че не се повлиява броя на добитите ооцити или процента на достигналите матуритет, но пък има значително увеличение на номера на ембрионите клас I и II и честотата на имплантация (26,9% срещу 14,9%). Процентът на абортите е сигнификантно по-малък (0 срещу 33,3%), докато този на живородените е значително по-голям (53,1% към 25%) [64]. В другото проучване са показани подобен брой получени ооцити в двете групи, по-нисък процент аборти (9% към 13%), значително по-висок процент клинични бременности (35% срещу 10%) и живородени (26% срещу 3%). Подчертава се ролята на неадекватното лечение на хипотиреоидизма при оценка честотата на абортите [9]. Само едно проучване изследва влиянието на лечението върху развитието на поколението на 3-годишна възраст, като не се установява подобрение в когнитивните им функции или значителна разлика в IQ скоровете (IQ – 100.0 и съответно 99.2) на 3-годишни, родени от майки с установен и лекуван хипотиреоидизъм преди 20 г.с. и при тези с нелекуван [79].

Лечението с Левотироксин може да подобри резултатите от бременността при пациентки, заченали с аситирани репродуктивни технологии, особено ако нивото на ТСХ е повече от 2,5mIU/L и са завишени МАТ или при ТСХ >4mIU/L като цяло. Американската щитовидна асоциация посочва, че третирането на еутироидни пациентки, на които предстои ин витро фертилизация и са със завишени МАТ, с Левотироксин по-скоро би имала потенциално положителен ефект в сравнение с минималния риск. Те също препоръчват изследване функцията на щитовидната жлеза преди или 7-14 дни след овариална стимулация. В случай на завишени стойности на ТСХ след овариална стимулация при пациентки, които не са заченали, е редно повторно изследване след 2-4 седмици и консултация със специалист. В случай на постигане на бременност след стимулацията, всяко завишение на ТСХ трябва да бъде третирано спрямо Препоръките на организациите за бременност и щитовидна жлеза [12].

II.5. Въздействие на хипотиреоидизма върху протичането на втората половина на бременността

Имайки предвид въздействието на щитовидните хормони върху функцията на останалите жлези, хомеостазата и организма като цяло и механизмите, по които те действат, очаквано заболяванията на щитовидната жлеза водят до множество усложнения на бременността и през втората половина на бременността. Нелекуваният клиничен хипотиреоидизъм се асоциира с увеличения на перинаталната смъртност, индуцираната от бременността хипертония, преeклампсията, гестационен диабет, предтерминните раждания, ниско тегло при раждането, анемия и постпартална хеморагия. Генерално рискът от тези усложнения е 2-3 пъти по-висок от този при еутироидни пациентки. Множество проучвания напоследък изследват и заболеваемостта при субклинични пациентки, като установяват увеличение честотата на преждевременните раждания, перинаталната смъртност, абрупцио на плацентата и седалищно предлежание на термин.

Имайки предвид важната роля на щитовидните хормони в метаболизма на глюкозата и хомеостазата, дисфункцията на щитовидната жлеза се предполага да играе голяма роля в етиологията на **гестационния диабет и сходните метаболитни усложнения** по време на бременността; от друга страна тестовете за щитовидната функция се повлияват от диабета. В литературата отдавна е демонстрирана асоциа-

цията между щитовидни заболявания и захарен диабет (ЗД). Това теоретично важи за всички видове глюкозни и щитовидни метаболитни нарушения.

Честотата на щитовидни заболявания е по-висока в диабетната популация, особени при пациенти със захарен диабет тип 1, като са обсъждани няколко механизма за това отношение. Хипертиреоидизмът е известен като промотър на хипергликемия поради дефектния механизъм на освобождаване на инсулина, увеличената интестинална абсорбция, увеличената ендогенна глюкозна продукция, катехоламините и глюкагон медиираната глюконеогенеза. Хипотиреоидизмът също се смята за важен за гликемичната регулация, като се асоциира със забавена глюкозна абсорбция и периферна глюкозна асимилация. Намалената глюконеогенеза и инсулиновата нужда се срещат често при пациенти с хипофункция на щитовидната жлеза. Хипотиреоидизмът се смята за едно инсулин-резистентно състояние. Автоимунните щитовидни заболявания са най-честите имунологични нарушения сред пациентите със захарен диабет тип 1 и тази взаимовръзка може да бъде обяснена с общи имунни механизми между автоимунните заболявания. Проучванията показват, че 6-24% от пациентите със ЗД тип 1 и 3-6% от тези със ЗД тип 2 страдат от хипотиреоидизъм, докато само 1-2% от всички страдат от хипертиреоидизъм. Затова на пациентите със ЗД тип 1 се препоръчва рутинен скрининг за заболявания на щитовидната жлеза [134].

По време на бременността повишението и понижението на серумните нива на глюкозата са под контрола на хормони като ЧХГ, естроген, ТСГ, плацентарен инсулин и плацентарен лактоген, които на свой ред са променливи под действието на нивата на щитовидните хормони. Смята се, че увеличената инсулинова резистентност и индуцирани от бременността автоимунни механизми могат да доведът до гестационен диабет. Асоциацията им с щитовидните заболявания предполагаемо се дължи на взаимодействието на метаболитни изменения или общи имунологични механизми [134].

Повечето проучвания на ТСХ като индивидуален маркер не показват корелация между стойностите му и развитието на заболяването [18,46,117], докато други установяват увеличени стойности на ТСХ при пациентки, развили гестационен диабет [134]. 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.

Т3 е първичният активен хормон, въвлечен в глюкозния метаболизъм, което предполага изследването му за установяване на повишен риск от гестационен диабет. Същевременно съотношението fT3/fT4 - маркер, индициращ превръщането от Т4 в Т3, показва най-силна връзка (увеличение на риска до 14 пъти) с развитие на гестационен диабет. Смята се, че то регулира степента на активност на конверзия от извънщитовидния Т4 към Т3. Съотношението fT3/fT4 е константа при здрави пациентки и ниските му или високи стойности могат да въздействат върху периферната активност на щитовидните хормони. Увеличеното съотношение се асоциира с разстройство на метаболитните процеси: липиден профил, кръвно налягане и инсулинова резистентност. Намалението на fT4 е предопределено от увеличената периферна дейодиназна активност и увеличената му периферна конверзия до биологично активния fT3, а резултатът е увеличено съотношение fT3/fT4. Периферната дейодиназна активност е зависима от майчиното тегло – колкото по-високо е теглото, толкова по-висока е активността. Съответно увеличението на теглото и затлъстяването по време на бременността подпомагат този ефект. Това се асоциира с увеличена конверзия на FT4 до активен FT3 и fT3 индуцирана ендогенна глюкозна продукция. Жени, които имат изолирана хипотироксинемия (нормално ТСХ, ниски стойности fT4) през втория триместър имат трикратно увеличен риск [46,109,117,125].

Някои проучвания изследват ролята на автоимунните механизми в развитието на гестационния диабет. При някои от случаите се установяват свързани с диабета антитела, включително антитела срещу островните панкреасни клетки, инсулинови автоантитела, АТ към глутаминовата киселa декарбоксилаза и Цинк транспортер 8. Съществуването на свързани с диабета автоантитела предполага съпътстваща имунна предиспозиция към други автоимунни заболявания като автоимунния тиреоидит [134].

Известни са само две проучвания проспективно изследващи щитовидната функция и риска от гестационен диабет спрямо серумните концентрации на Йод в кръвта. От получените резултати на изследователите във Финландия изглежда малко вероятно йодният дефицит и свързаният с него тиреоидит да играят важна роля в увеличилия се напоследък гестационен диабет в развитите страни с умерен йоден дефицит (пациентките са с умерен йоден дефицит, приемащи добавки, съдържащи Йод) [18]. В Тайландското проучване се установява значителна асоциация между двете състояния (RR 1,79), като пациентките са с много висока степен йоден дефицит и не приемат заместваща терапия [32].

В България е проведено ретроспективно проучване на 662 пациентки в интервала 2017-2019, изследващо връзката между гестационен диабет и заболявания на щитовидна жлеза по време на бременност. Резултатите показват по-високи концентраци на ТСХ при пациентките с гестационен диабет (2.53 ± 1.36 спрямо 2.46 ± 0.80 mIU/L), по-ниски концентрации на fT4 (13.29 ± 2.62 към 14.18 ± 3.12 pmol/L), по-високи концентрации на fT3 - 4.08 ± 0.78 спрямо 3.9 ± 0.68 pmol/L и увеличено съотношение fT3/fT4 (0,35± 0.62 срещу 0.27 ± 0.47); установява се и по-голям процент МАТ положителни пациентки сред тези с гестационен диабет (38,1% към 12,8%), както и по-голям процент на пациентките, нуждаещи се от субституираща терапия в тази група (26,6% към 17,2%). Като заключение авторите докладват увеличен риск за развитие на гестационен диабет при горногранични и завишени стойности на ТСХ и долногранични или понижени на fT4, както и при увеличено съотношение fT3:fT4 и повдигат въпроса за ранен универсален скрининг на всички бременни за гестационен диабет и щитовидна дисфункция [154].

Поради всичко гореизложено много проучвания препоръчват обременяване с глюкоза на бременните със заболявания на щитовидната жлеза през 24-28г.с. Най-често гестационен диабет развиват пациентки с наднормено тегло и най-често той се проявява около 27г.с. [46,117].

Майчините щитовидни хормони имат критична роля в поддържането на системната хомеостаза на плода и доказано се асоциират със силно влияние върху последните. Няколко проучвания са установили, че щитовидната дисфункция се свързва с **хипертензивни разстройства** по време на бременност, като това включва **хронична хипертония, гестационна хипертония, преeклампсия и еклампсия** с обща честота между 4% и 11% (в Китай) [73]. Проучванията в Европа и Северна Америка показват подобни резултати, но при тях извадката пациенти обикновено е по-малка и съответно достоверността е намалена. Leung et al. демонстрира 22% риск от гестационна хипертония при пациентки с клиничен хипотиреоидизъм [82]. Zhou et al. показва също завишен риск при пациентките, като се смята, че намаления fT3 u fT4, както и увеличения ТСХ, наличието на ТАТ и МАТ, са свързани с развитието на преeклампсия [169]. Това съответства с публикуван мета- анализ, който показва увеличена перинатална смъртност (OR 2,7) и преeклампсия (OR 1,7) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм [146]. Същевременно множеството от големи проучвания, фокусирани върху преeклампсията и хипертензивните заболявания, не установяват връзка между тези

заболявания и увеличен ТСХ [31]. Хипотиреоидизмът значително възпрепятства функцията на кардио-васкуларната система, водейки до промени в левокамерната функция, намаление на сърдечния дебит и увеличение на системната съдова резистентност [62]. Щитовидните хормони действат директно за увеличение на периферната съдова резистенстност и ендотелната дисфункция, причинявайки гестационна хипертония [73,167]. Много проучвания установяват най-вече увеличена честота на гестационната хипертония при пациентки с клиничен хипотиреоидизъм, докато други смятат, че при леките му форми или субклиничен хипотиреоидизъм тази зависимост не е ясно изразена. През последната декада се е увеличила средната възраст на майките, което вероятно също оказва влияние върху резултатите. Препоръките на международната научна общност, имайки предвид, че възраст на майката над 30год. е свързана с увеличен риск от хипотиреоидизъм по време на бременността, предлагат скрининг на такива пациентки. Във връзка с това интерес възбужда и статия на Ramtahal et al., описващо случай на 25-годишна пациентка, която в 22 г.с. показва сигнификантно повишаване на кръвното налягане, изискващо терапия; при последващите изследвания се установява ТСХ – 6mIU/ml и нормално fT4 (субклиничен хипотиреоидизъм), завишени МАТ и се стартира терапия с Левотироксин, което довежда до нормализиране на кръвното налягане до края на бременността без антихипертензивна терапия. Това събужда други въпроси, свързани със скрининг на такива пациентки [124]. Характеристиката на пациентките, развили хипертония по време на бременността обикновено е свързана с по-напреднала възраст и по-висок BMI преди бременността, а не се установява значителна разлика по отношение образование, начин на родоразрешение или пол на плода. По отношение спектъра на щитовидната функция проучванията показват, че различните типове на щитовидна дисфункция имат различен ефект върху гестационната хипертония през бременността, като клиничният и субклиничният хипотеиреоидизъм водят до повишен риск от хипертония, докато клиничния и субклиничен хипертиреоидизъм – не. По-нататъшните анализи на риска в зависимост от стойностите на ТСХ показват, че пациентките с ТСХ 2,8-4,01U/ml и >4,01U/ml имат съответно 2,72 OR и 4,22 OR сравнение с пациентките с ТСХ в референтни за бременността стойности. Такава зависимост с повишен fT4 в първи триместър се установява в някои проучвания, като се смята, че се дължи на повишена резистентност на съдовете, както в майчината, така и във феталната част на плацентата през втори и трети триместър; в други – напротив, не се открива корелация [73,95,150].

Поради увеличените нужди от хранителни вещества и микроелементи по време на бременността и бързо увеличаващия се обем плазма на фона на по-бавно увеличаващите се червени кръвни клетки, е много вероятно през средата към края на бременността да възникне **анемия**. Няколко проучвания докладват, че желязо-дефицитната анемия може да повлияе щитовидната функция - в миши модели недостатъчността на желязо с или без анемия води до намаление на TT4 и MAT по време на бременност. Механизмът, по който си влияят двете състояния остава неизяснен, като според някои проучвания може да се дължи на подтискащото действие на железния дефицит върху ефикасността на йодираната сол, MAT и конверзията на T4 в T3. По темата не се откриват много проучвания, обикновено извадката пациенти е малка и в големия си процент са проведени в Азия, но според наличните се докладват повишен риск от анемия при пациенти с клиничен и субклиничен хипотиреоидизъм, сравнено с еутироидни пациенти или корелация между клиничния нелекуван хипотиреоидизъм и повишен MAT и анемия [38,56,158,170].

Същевременно Allan et al. описва увеличен риск от **фетална смърт** при пациентките с клиничен хипотиреоидизъм, докато друго проучване на Mannisto and al. изследващо връзката между щитовидна функция в 12г.с. и развитието на бременността при 5805 пациентки, не установяват съществена зависимост между двете [13,89]. Наличието на антищитовидни антитела се асоциира с перинатална смъртност в някои проучвания [89], докато в други – не [8,106]. В две кохортни проучвания се установява увеличен риск за **абрупцио на плацентата** при еутироидни пациентки положителни за антитела [8,53]. Като увеличение на риска се показва и в скорошният голям мета-анализ, (както и увеличен риск от преждевременно раждане) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм в ранна бременност [31].

Проучванията заедно, абстрахирайки се от дизайна на проучването, различните приети стойности за референтни за TCX и леко различаващите се финални резултати, показват увеличен риск от специфични за бременността усложнения.

II.6. Скрининг

Проблемите с щитовидната жлеза са сравнително чести при жените в репродуктивна възраст, поради което често се сблъскваме с тях по време на бременността, понякога като новопоставена диагноза. Те често протичат асимптомно или трудно се

различават от характерните за бременността оплаквания. Поради това изглежда логично системно да се прави скрининг на бременните. Но такава скринингова стратегия вероятно предоминантно ще открива жени със субклиничен тиреоидит, от което ползите остават спорни.

Тези конкуриращи се съображения продължават да подхранват дебатите около скрининга на бременни за щитовидни заболявания. Докато универсалния скрининг е препоръчителен в някои страни (Испания, Китай, Полша), други страни използват насочен към откриване на високо-рисковите пациентки скрининг (Великобритания, САЩ) [58,60,79].

Провеждат се две стратегии за скрининг за заболявания на щитовидната жлеза, като при първата се изследват само TCX и fT4, а при по-разширената и антитела – TAT, MAT, TRAb. Скринингът може да се направи в първи или втори триместър. Проучванията показват, че при провеждането на насочен скрининг в 1 триместър бихме пропуснали около 82,4% от пациентките със субклиничен хипотиреоидизъм, 58,3% с хипертиреоидизъм (28,6% клиничен и 71,4% субклиничен) и 73% от пациентките с изолирана хипотироксинемия. При провеждането му във втори триместър бихме пропуснали 72,4% бременни с хипотиреоидизъм, 84,2% с хипертиреоидизъм и 52,6% с изолирана хипотироксинемия. Други големи рандомизирани проучвания показват подобни резултати и стойности [107,121,160].

Разглеждайки проблема през призмата на въведените от Wilson and Jungner критериите за скрининговите политики, която се възприема като златен стандарт за скринингови решения, ще представим За и Против аргументите спрямо тях.

Няма спор, че щитовидните заболявания са *важен здравословен проблем* по време на бременността, свързан най-вече с намален интелектуален капацитет на поколението, ранни аборти и преждевременни раждания, както и с увеличена майчина заболеваемост. От друга страна основните пациенти, които ще бъдат открити чрез универсалния скрининг са основно асимптоматични субклинични или гранични биохимични абнормности, чието коригиране не е доказано да има полза.

По отношение на наличието на *приемливо лечение*, Левотироксина е безопасен и добре толериран препарат за лечение на хипотиреоидизъм. Използването му повече от 50 години, както и наличните данни потвърждават това. Недостатъка се състои в свръхлечението с него, особено при пациентки с гранични състояния. Проучванията показват

висок процент свръх-лечение, което варира между 20% и 40% в общата популация и около 10% по време на бременност. Установена е асоциация между високите майчини Т4 и дефицит в IQ на децата с 1,4 – 3,8 точки.

Изградени ли са структури за диагноза и лечение, има ли подходящи тестове или изследвания, които да са и приемливи от популацията? Основните „мерки“, които се изследват са TSH, fT3 и fT4 и спомагателните TAT, MAT и TRAb (за потвърждаване на автоимунен произход в страните без йоден дефицит), взети от венозна кръв. Те са сравнително евтини и налични в повечето лаборатории. Фармакологичното лечение е лесно достъпно и лесно за мониториране. Всяка лаборатория трябва да изработи собствени триместър-специфични референтни стойности спрямо локалната популация. При липса на локални данни се взаимства от популация с подобен етнос, йоден статус и методи за изследване или от предложената препоръка на Европейската щитовидна асоциация. Недостатъците идват от неправилната интерпретация на оценката на щитовидната функция поради физиологичната адаптация, свързана с осигуряване на щитовидни хормони за ембриона и фетуса при увеличени хормонални нужди на майката, както и увеличената продукция на тироксин свързващ глобулин, стимулацията на ТСХ рецепторите от ЧХГ и увеличения периферен метаболизъм на щитовидните хормони. Освен това много лаборатории не изготвят собствени референтни стойности, а ползват общопопулационните или неподходящи, което може да доведе до свръх- или недиагностициране или лечение.

По отношение *наличието на латентна или ранна симптоматична фаза и разбирането на натуралните механизми на заболяването*, се смята, че субклиничните хипотиреоидизъм и щитовидния автоимунитет могат да се приемат за ранен стадий в еволюцията на хипотиреоидизма. Субклиничен хипотиреоидизъм се наблюдава в 4-10% от генералната популация и прогреса до изявен хипотиреоидизъм е 2-5% или повече при наличие на антитела, годишно. По време на бременност при 25% от жените със субклиничен хипотиреоидизъм ще персистират високите стойности на ТСХ и след раждането. Положителни антитела се наблюдават при 10% от бременните, като 20% от тях ще развият хипотиреоидизъм по време на бременността си. Недостатъците отново идват основно от страна на правилното диагностициране.

Не съществува *единна политика кои пациенти да бъдат лекувани*, съществуват препоръки на международни асоциации и такива на локално, популационно ниво.

Според тях на лечение подлеждат пациентки с клиничен хипотиреоидизъм, както и препоръки за лечение на пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм и положителни за антитела. Неизяснено е положението на еутироидни пациентки или на такива със субклиничен хипотиреоидизъм и отрицателни за антитела.

Взимайки предвид *финансовата ефективност и продължителността на процеса*, са направени два големи икономически анализа в САЩ и Испания, като и двата отчитат като най-икономически ефективен универсалния скрининг (проведен в първи триместър с изследване на TCX и MAT), сравнено с насочения към високо-рисковите пациентки и тоталната липса на скрининг. Той остава най-ефективен дори ако само изявения хипотиреоидизъм имаше здравословно отражение върху бременната и плода. Друго проведено проучване в Италия отчита като слабост, че резултатите са валидни само за страни без йоден дефицит или при такива със слабо изразен и не включва разходите за персонални обучения, публично образование и преструктуриране на здравната система.

Последните препоръки на Американската щитовидна асоциация от 2017г. са за провеждане на вербален скрининг на всички пациентки при първата им визита и установяване на високо-рисковите пациентки, след което провеждане на насочен скрининг. Освен това не те препоръчват универсално скринингово изследване на fT4 [12]. (Табл. 2) Обществото по ендокринологична клинична практика (2007) също препоръчва насочен скрининг на високо-рискови пациентки [12]. Европейската ендокринна асоциация (2014) въпреки положителния ефект от лечението с Тироксин върху протичането на бременността и факта, че препоръчвания в миналото насочен скрининг би пропуснал голям процент от бременните с щитовидни заболявания, не препоръчва универсалния скрининг [76]. През 2019г. Българското дружество по ендокринология се присъедни към препоръките на ЕЩА и определените референтни стойности на TSH < 2,5mIU/l [4].

Табл. 2 Високо-рискови за заболяване на щитовидната жлеза бременни пациентки. *Взаимствано от Американска щитовидна асоциация.*

Високо-рискови за заболяване на щитовидната жлеза бременни пациентки
Анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза
Симптоми или знаци за щитовидна дисфункция
Наличие на гуша
Завишени антитироидни антитела
Диабет тип 1 или друго автоимунно заболяване
Възраст > 30 години
Анамнеза за спонтанни аборти, преждевременно раждане,инфертилитет
Радиационно облъчване на глава и шия, предходна операция на щитовидна жлеза
Скорошно изследване с йоден контраст
Лечение с Амиодарон или Литий
Две или повече предходни бременности
Фамилна анамнеза за заболяване на щитовидна жлеза
Местоживеене в район с умерен или изразен йоден дефицит
БМИ > 40 кг/м^2

II.7. Проследяване и лечение

По време на бременността жените имат завишени нужди от йоден прием поради усилената продукция на щитовидни хормони, увеличената ренална йодна екскреция и покриване на феталните нужди. Препоръчва се тотален ежедневен прием на 250 микрограма йод.

Въпросът за лечение на пациентки със субклиничен и изявен хипотиреоидизъм продължава да се обсъжда активно, като има определени разлики спрямо страни и континенти. В България се използват предимно препоръките на Европейската щитовидна асоциация, като тази за бременни и деца беше обновена 2014г, а тази за Щитовидни заболявания преди и по време на асистирани репродуктивни технологии – 2021г. Накратко ще представим конкретни точки от нея [76]:

Препоръки на Европейската щитовидна асоциация (обновен 2014г.):

1. Всяка болнична/лабораторна единица трябва да определи триместър-специфични референтни стойности за ТСХ и fT4, като те могат да се различават на локално ниво.

2. Ако такива стойности не са установени, следва да се спазват следните горни граници: първи триместър - 2,5 mU/l; втори триместър – 3,0 mU/l; трети триместър – 3,5 mU/l;

3. tT4 и fT4 са подходящи да бъдат изследвани по време на бременност;

4. ТСХ трябва да бъде изследван в началото на бременността, ако в страната се провежда скрининг. Ако стойностите на ТСХ са завишени, трябва да се изследват fT4 и МАТ. Това ще позволи да се разграничат клиничния от субклиничния хипотиреоидизъм, както и да се идентифицират пациенти с изолирана хипотироксинемия, както и такива с централен хипотиреоидизъм.

5. В случай на увеличен ТСХ и негативни МАТ, трябва да се изследва ТАТ. Може да се направи и ултразвук на щитовидна жлеза за изследване на хипо-ехогенност или нехомогенни сенки.

...

10. Субклиничен хипотиреоидизъм, възникнал преди концепцията или по време на бременността, се лекува с Левотироксин.

11. До момента няма проучвания, демонстриращи полза от лечението на Хипотироксинемията спрямо усложненията на бременността.

12. Въпреки това може да се обсъди лечението на последната с Левотироксин, когато е открита в първи триместър, поради установената ѝ асоциация с невропсихологичното развитие на децата.

13. Не се препоръчва терапия с Левотироксин за хипотироксинемия, когато е открита във втори или трети триместър.

14. Препоръчваното лечение на майчиния хипотиреоидизъм е чрез орален прием на препарата. Употребата на Левотирокси-Т3 комбинации или дисециран Тироид не се препоръчва.

15. Целта на лечението е да се нормализира майчиния серумен ТСХ в границите на триместър-специфичните референтни стойности.

16. При новооткрити пациенти със субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността, се препоръчва начална доза 1,20 μg/kg/дневно.

17. Пациентки със субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм, желаещи бременност, трябва да приемат Левотироксин в доза, позволяваща поддържането на ТСХ под 2.5 mU/l.

18. При хипотироидни пациентки, които вече са започнали лечение с Левотироксин преди концепцията, може да варира увеличението на дозата с 25 до 50% в зависимост от етиологията и референтните стойности на ТСХ за бременността.

19. Стойностите на ТСХ трябва да бъдат проследявани на всеки 4-6 седмици през първи триместър и по веднъж през втори и трети триместър, като дозата на Левотироксина се променя с цел достигане на референтни стойности.

20. След раждането дозата трябва да бъде намалена до тази, преди забременяването. Пациентки, диагностицирани със субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността и ТСХ под 5 mU/l и негативни за антитела, могат да спрат терапията след раждането и да изследват щитовидната функция 6 седмици след раждането.

21. Пациентки, диагностицирани със субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността трябва да се изследват 6 месеца и 1 година след раждането за установяване евентуалните нужди от терапия с Левотироксин.

Американската щитовидна асоциация обнови Препоръката си за лечение на бременните с щитовидни заболявания през 2017 г. след последните проучвания. Според него Тироксин трябва да бъде предписван на пациентки с ТСХ 2,5-4mlU/L само при наличие на завишени стойности на антитироидните антитела, както и на пациентки с ТСХ>4mlU/L, без значение статуса на антитироидните им антитела. Ако се вземе решение за лечение на пациентките със субклиничен хипотиреоидизъм, началната доза трябва да бъде 50мкгр [12].

Някои проучвания на небременни жени показват, че при увеличени стойности на МАТ, лечението със Селен може да намали стойностите на антителата. Negro et al.установява, че лечението с 200 μg/d Селен на еутироидни бременни жени не само

сигнификантно намалява честотата на постпарталната тироидна дисфункция, но освен това намалява концентрацията на МАТ по време на бременността, сравнено с нелекуваните със Селен пациентки. В друго проучване на бременни с умерено изразен йоден дефицит, лечението с 60 μg/d не променя стойностите на МАТ. Поради тези противоречиви резултати, както и подозираният риск от развитие на Захарен диабет тип 2 при пациентките, лекувани със Селен, сравнявайки полза-риск, не се подкрепя рутинното третиране на бременните със Селен [105].

Дебати се водят и по отношение на прилагане на интравенозни имуноглобулини за намаление честотата на спонтанните аборти на еутироидни пациентки със завишени антитела, като то се сравнява и с лечението с Тироксин. Три малки нерандомизирани проучвания са публикувани до момента и две са в процес, като показват увеличение честотата на живите раждания (от 80% на 95%), но все пак по-добри са резултатите при лекуваните с Тироксин, сравнение на тези с Имуноглобулин. В момента, имайки предвид цената, сложността и страничните ефекти, свързани с инфузията му, прилагането му е нежелателно поради така или иначе несигурната полза [65,140,148].

Въпреки дадените препоръки всяка бременна пациентка със заболяване на щитовидната жлеза трябва да бъде системно консултирана със специалист по ендокринология.

II.8. Раждане

Щитовидните заболявания оказват огромно влияние не само върху протичането на бременността, но и върху самото раждане. Първичният хипотиреоидизъм се асоциира с увеличена честота на индукция на раждането, цезарово сечение и престой в интензивно отделение. Ятрогенният хипотиреоидизъм от своя страна се свързва с увеличен риск от абрупцио на плацентата и родоразрешение чрез цезарово сечение. Наблюдават се отклонения в продължителността на раждането, увеличение на седалищното предлежание и увеличена кръвозагуба [88,144].

Увеличеният риск от абрупцио на плацентата се описва в общо 4 проучвания, като е докладван по-често при жени със субклиничен хипотиреоидизъм или наличие на МАТ. При повишение на антителата е установено трикратно увеличение на риска (1,0% в сравнение с 0,3%), като в конкретното проучване 7 от тези 10 жени са били с нормални стойности на щитовидните хормони. Дву- или трикратно увеличение на

риска откриват и другите автори при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм. Нито едно от проучванията не установява дали увеличения риск се дължи на групиране на неблагоприятни обстоятелства като прееклампсия, на хипотиреоидизма или автоимунността сама по себе си [8,30,31,50,88].

Множество са причините за хипотонията и хипоконтрактилитета при пациентките с хипотиреоидизъм. Към тях спадат: ендогенната интоксикация, промените в мускулната тъкан, микседемната импрегнация, въздействие върху трансмисията на нервните импулси, ефект върху ендокринния метаболизъм, водно-електролитни промени, които водят до промени във функционалните биометрични схеми и до промени в съотношението актин/миозин, вътреклетъчно намаление на Калий и Магнезий под действие на метаболитната ацидоза, от което се затрудняват контракциите, намаление на Са и изравняване на Р, нарушения в бикарбонатите и Н йон. От друга страна метаболитната ацидоза модифицира и промени в екстрацелуларните Натрий, Калций и Магнезий, което намалява мембранните потенциали и води отново до инсуфициентни контракции. Хипотония с тонус <10mmHg, обикновено се съпътства от хипокинезия. Това са хипоконтракции по честота и интензитет. Хипокинезията (контракции, които са по-малко от 2 на 10 мин с интензитет не повече от 25 mmHg) е най-честа. Най-общо хипоконтракциите се комбинират с два типа възможности. Раждането е бавно и дълго, с възможности за прекъсване, което води до истински инертна матка, като това може да бъде първично (анте-партално) или вторично (интра-партално). Пролонгирано или раждане с дискордантни контракции се наблюдава в различни проценти в литературата; според скорошни проучвания до 35,2% при бременни, които остават хипотиреоидни до края на бременността [144].

В проучване на Rosen G et al. при деца с вроден хипотиреоидизъм е установено, че при раждането са се наложили по-голям обем акушерски интервенции и медикаменти. По-специално статистическият анализ показва нуждата от по-голямо количество Окситоцин за стимулация на раждането, като рискът е трикратно увеличен. Затова се предполага, че пренаталната щитовидна функция на плода също има роля в хода на раждането. В същото проучване само 55% от бременностите са завършили със спонтанно вагинално раждане (72,1% в популацията). Установява се увеличен риск от налагане на вакуум екстрактор и раждане чрез цезарово сечение. Повишена е и честотата на използване на антибиотици (8,4% спрямо 3,9%), както и упойка (87,8% спрямо 76,3%), особено на спинална анестезия, като трябва да се има предвид, че тя може да е релативно увеличена поради увеличените акушерски операции [128].

APGAR оценката на новороденото зависи от утеро-плацентарната циркулация и адекватната оксигенация на фето-плацентарната единица по време на бременността и често е по-ниска при пациентки, които имат персистиращ хипотиреоидизъм до края на бременността. При хипотиреоидизъм, сърдечният дебит не е адекватен на нуждите и утеро-плацентарната циркулация е инсуфициентна, което води до умерена, но хронична фетална хипоксия, фетална брадикардия, фетална хипотрофия, намалени фетални движения и намален толеранс на фетуса към раждането. Интраутеринната хронична хипоксия на новороденото се среща в литературата в различен процент, между 14-22%. Серия от проучвания показва, че лечението с Тироксин може да подобри акушерската прогноза, но не променя неврологичното развитие на новороденото в дългосрочен план; майчината хипотироксинемия при раждане преди термин може да има необратими негативни ефекти върху състоянието на новороденото и плацентата. Някои антиоксиданти, като Ретинол и Токоферол се използват за лечение на фето-плацентарната индуфициенция. По време на хипотиреоидна бременност може да се забележи и пелвио-фетална диспропорция при стеснени тазове. В основата на това стоят интересни механизми (директен и индиректен ефект на тиреоидните хормони) още от самото начало на пре-гестационния период, които могат да въздействат на тазовите кости (намалена костна плътност, дори остеопороза) или на гръбнака (множество деформации), проблеми със ставите поради специфична инфилтрация, разнообразни артропатии, възпалителни и невъзпалителни, полиартрит, артрози. Значителните депозити от мукозни полизахариди и глюкоза в тъканите засягат синтезата на протеини, инсулинните нива и могат да доведат до разнообразни мускулни и скелетни симптоми. Предполага се намаление на пролиферацията на хондроцитите и остоецитите и калциноза на хрущялите, но точните механизми все още не са изяснени.

През последното десетилетие много проучвания изследват потенциалната връзка между хипотиреоидизма и седалищното предлежание, като това важи както за клиничния, така и за субклиничния. Първото проучване от 2004 година проучва ролята на ниските нива на майчин Тироксин като рисков фактор за седалищно предлежание и установява, че 85% от пациентките, представени със седалищно предлежание на термин, имат нива на fT4 <10 персентил в 12 г.с., като fT4 е в норма през 24 и 32 г.с. Крайното заключение е, че няма връзка между двете неща, но описвайки резултатите си, авторите хипотетично предполагат, че честотата и интензивността на детските движения са определящи за установяването на главично предлежание; обратно на това

съответно ограничените движения водят до развитие на по-къса пъпната връв, която на свой ред ограничава детските движения, което води до седалищно предлежание. Те подчертават, че увеличените стойности на майчин ТСХ влияят субоптималната майчина щитовидна функция, което влияе върху Т4 трансфера от майката към фетуса, което в крайна сметка води ди нарушена фетална невромоторна функция. Това проучване бива последвано от множество други. 2010 година Kooistra et al. в голямо проучване с 1000 пациентки, от които 189 със седалищно предлежание, установява, че високите стойности на ТСХ непосредствено преди раждането увеличава риска от седалищно предлежание. В добавка към предишно направеното предположение за ограничените фетални движения, авторите изтъкват хипотезата, че ТСХ може директно да модулира маточната контрактилност, като по този начин още повече ограничава детските движения [67]. Същата година авторите публикуват ново проучване на 58 пациентки, които са родили плодове в седалищно предлежание, като установяват, че ТСХ >2,5 mIU/L в 36 г.с. увеличава риска от седалищно предлежание на термин [70]. През 2010г. в Канада в проучване на 179 пациентки, родили плодове в седалищно предлежание, не открива асоциация между увеличен ТСХ в 15-16 г.с. и наличието му [132]. Същевременно друго проучване в Амстердам 2016 г. за пръв път демонстрира връзка на увеличение на ТСХ във втори триместър, имайки предвид останалите проувания, които основно откриват връзка преди термин. Други автори откриват връзка между ятрогенния хипотиреоидизъм (след операция или аблация на щитовидна жлеза) - увеличение с 2,1%, за разлика от първичен хипотиреоидизъм; както и хипотироксинемия в първи триместър свързана с 6,5 кратно увеличение на седалищно предлежани на термин [45,88,114].

Последно, в най-новото проучване (2020) във Финландия, което е ретроспективно на базата на цялата популация, се установява ясна асоциация между диагностициран след 37 г.с. хипотиреоидизъм и седалищно предлежание на термин [142]. Седалищното предлежание (чисто или инкомплетно) често се свързва с дистокия, която е честа при прематурните раждания, поради малката главична циркумференция и която предразполага към дефлексия през периода на раждането. В литературата се докладват различна честота на седалищното предлежание: 1/30 при прематурни и 1/60 при раждания на термин.

Увеличена е честотата и на цезаровите сечения, като това се обяснява с разширените индикации за извършването му в модерното акушерство, най-вече с подобрение на методите за проследяване феталното състояние (особено кардиотокографията),

които показват наличието на фетално страдание в момента на изследването. При наличието на прематурно раждане и седалищно предлежание повечето автори в световен мащаб предприемат цезарово сечение с профилактичен характер. Пост-партални-те хеморагии (>500мл) при хипотиреоидизма се дължат както на маточна хипотония, така и на коагулационни проблеми. Различните проучвания докладват честота между 7% и 19%. Асоциират се с намалени стойности на серумния fT4. Има добре известна асоциация между щитовидната дисфункция и промените в менструалната функция, както и между хипотиреоидизма и генерално повишената тенденция за кървене; механизъм, който вероятно се медиира чрез влиянието на щитовидните хормони върху продукцията на коагулационни фактори от черния дроб [150].

II.9. Влияния върху фетуса и новороденото

Продуктите от метаболизма на тиреоидните хормони участват в диференциацията и развитието на тъканите на фетуса, въвлечени са в метаболитната регулация, функцията на сърдечно-съдовата и скелетната мускулна система, както и в мозъчната активност. От всички тях най-чувствителна през време на своето развитие е централната нервна система. При дисфункция по време на вътреутробното развитие клиничният спектър варира от закъснение в развитието на слуха и говора, кривогледство, засягане на волевата моторна активност (дисплегия, атаксия), до най-тежкото състояние, познато като кретенизъм. Дори по-леките форми (субклиничен хипотиреоидизъм, нормални fT3 u fT4, асоциирани със стойности на ТСХ между 5 и 10mU/L) често водят до ментален дефицит и психомоторни затруднения в страните, в които скрининг не се провежда. Най-честите промени в централната нервна система, дължащи се на хипотиреоидизъм в хронологичен ред включват: редуцирана прогениторна експанзия, дефицит в невроналната миграция, закъснение в невроналната пролиферация, намалена експресия на неврон диференциращи фактори, намалена дебелина на кортекса, кортикална дисплазия, абнормална структура на церебеларния кортекс, затруднение в дендритното и аксонално развитие, намалена експресия на протеини в синапсите, забавена миелинизация (което води до редукция на интерхемисферните връзки и намален обем на бялото мозъчно вещество). Част от тези процеси са под Т3 контрол, докато други са зависими директно от тиреоидни хормони. Всички тези последствия са зависими и от продължителността на дефицита. Ранното мозъчно развитие на фетуса на хипотиреоидни майки е протектирано от майчините запаси и главно от D2-медиираната конверзия на майчин fT4. Основните моторни движения, визуалната обработка

и дългосрочната памет се засягат при липса на тиреоидни хормони през първия триместър. Докато при фетусите с вроден хипотиреоидизъм церебралните зони, засегнати от хипотиреоидизма са тези, които се развиват по-късно, например пространствената и асоциативна памет, езика, обработка на слуха, внимание. ЯМР проучвания също така установяват кортикални анормалии (изтъняване или задебеляване) при децата с конгенитален хипотиреоидизъм, както и при децата, родени от майки с хипотиреоидизъм, като предстои по-задълбочено проучване на въпроса [14].

Преходен централен хипотиреоидизъм на фетуса може да възникне при йоден дефицит на майката, йодно претоварване, прием на някои лекарства като Литий и Амиодарон, при автоимунни заболявания на щитовидната жлеза като тиреоидит на Хашимото и заболяване на Грейв, при неконтролирана майчина тиреотоксикоза. Симптомите включват основна сърдечна честота на плода под 100 уд/мин, намаление на детските движения, намалена периферна перфузия на щитовидната жлеза при ултразвуково изследване и понякога наличие на гуша. Лечението обикновено включва адекватен прием на йод от майката, Левотироксин и интраамниотични инжекции на Левотироксин чрез кордоцентеза при тежките случаи в доза 10mcg/kg (фетално тегло) един път седмично за 4-8 седмици [71]. Фетална гуша и хипотиреоидизъм могат да се наблюдават и в зависимост от дозата на Тионамидите. Измерват се майчините Т4, ТСХ и ТСХР антитела и чрез фетален ултразвук в 26-28 г.с. се проследява за гуша на плода. При наличие на такава, плодът може да има хипо- или хипертиреоидизъм, като диагнозата се поставя в зависимост от Доплерово изследване на перфузията на щитовидната му жлеза – ако е засилена периферно – диагнозата е по-скоро хипотиреоидизъм, а ако е засилена и централно и периферно – хипертиреоидизъм. Друг белег, насочващ за диагнозата е определяне на костната възраст. Нормално, феталната дистална феморална епифиза се визуализира ултразвуково в 31 г.с. Наличието и около 28 г.с. подкрепя наличието на хипертиреоидизъм, а липсата и в 33 г.с. – хипотиреоидизъм [72]. Важно е да се спомене влиянието на някои заболявания и увеличения риск от конгенитален хипотиреоидизъм при наличието им: при деца със синдром на Даун – 30-40 пъти увеличен риск от щитовидни заболявания и при майки със ситемен Лупус еритематозус – хипотиреоидизъм при новороденото се наблюдава в 5,7% от пациентките, а заболявания на щитовидната жлеза като цяло в 21% [91,93].

При новороденото се забелязва увеличена честота на бебетата с ниско-за-възрастта-тегло и с много-ниско-за-възрастта тегло, като това от своя страна ги поставя

под увеличен риск от забавено увеличение на ТСХ, което много скрининг програми могат да пропуснат. Установява се и увеличена фетална смъртност при нелекувани бременни, особено в първи триместър. Някои проучвания констатират намаление на обиколката на главата на новороденото, вероятно следствие на намаления обем на бялото мозъчно вещество, като това е по-характерно за мъжкия пол в периода 37-41 г.с. (НС - средно 33,8+/-1,4см.) и при момичета само в 38г.с. [23,74]. Клиничният хипотиреоидизъм се асоциира с намалени стойности на APGAR score непосредствено след раждането, докато данните при пациентките със субклиничнен хипотиреоидизъм са противоречиви – в мета-анализ Maraka et al. докладва релативен риск от 1.08 [0.71–1.65] за раждане на дете с нисък APGAR (<7), за разлика от повечето автори в по-стари проучвания, които не откриват повишен риск [90,96,111,161]. Wang et al. сравнява и пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм, които приемат субституираща терапия и такива, които не приемат и не открива увеличена честота на ниско тегло при раждането или нисък APGAR score, докато потвърждава увеличената честота на неонатална смърт [161].

При неонаталния хипотиреоидизъм най-честите клинични прояви при деца с изразена симптоматика са намалена активност, по-дълго и често спане, проблеми със захранването, запек, пролонгирана жълтеница. Най-честите белези при физикален преглед включват: микседематозен фациес, увеличен размер на фонтанелите, макроглосия, закръглен корем, умбиликална херния, хипотония. Могат да се срещнат и придружаващи аномалии (в 8,4% от новородените) като най-вече това са сърдечни малформации, но се срещат и някои редки синдроми като Пендред и Бамфорт-Лазарус синдром [72].

Неонатален хипертиреоидизъм може да се наблюдава при бебета, родени от майки със заболяване на Грейв, но също така при майки с тиреоидит на Хашимото, МакКун-Олбрайт синдром, пренасищане с Йод, предозиране на Тироксин и др. Проявява се обикновено при раждането или до 5-10 ден след него. Симптомите включват тахикардия, аритмия, хипертензия, сърдечна недостатъчност, гуша (50% от случаите), нервност, увеличена перисталтика, усилен рефлекс на Моро, апнея, по-продължителна акроцианоза, неспособност за наддаване на тегло въпреки усиления апетит, хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, екзофталм, периорбитален едем, увеличение на млечните жлези, температура, потене, повръщане, палмарен-плантарен еритем, системна пулмонарна хипертония, тромбоцитопения, хипербилирубинемия и други. При тези

деца костната възраст е по-напреднала и може да се наблюдават краниосиностози. Лечението обикновено включва Метимазол, бета-блокери и разтвор на Лугол [72].

Направени са множество проспективни проучвания за последващото психическо и интелектуално развитие на децата, родени от хипотиреоидни майки, като проследяват поколението до 26 год. възраст. Повечето показват значително намаление на коефициента на интелигентност на тези деца. Персистираща хипотироксинемия в 12 г.с. се свързва с 8-10 точки дефицит в скоровете за ментална и моторна функция. Установява се увеличена честота на фебрилни гърчове, заболявания от аутистичния спектър, синдром на дефицит на вниманието (предимно при плодове от женски пол), на 3-годишна въраст се открива увеличена честота на екстровертните поведенчески типове, но не и на интровертните; в по-късна възраст може да се наблюдава епилепсия и шизофрения [44,122].

Майчиният хипотиреоидизъм по време на бременността може да има по-широко въздействие върху бъдещото здраве на поколението отколкото се предполагаше. Докато предишни проучвания отбелязваха връзката между него и намалена когнитивна функция на децата, сега се обсъжда и увеличения риск от значителна инфекциозна заболеваемост сред тях. Мащабно ретроспективно проучване на Beharier et al. показва, че децата изложени интраутеринно на майчин хипотиреоидизъм имат значително повишена честота на хоспитализации, дължащи се на инфекциозни заболявания (13,2% към 11,2% при контроли). Най-често това са ушни (предимно остри и хронични отити на средното ухо), носни, гърлени инфекции, следвани от респираторни и офталмологични. Механизмът, по който хипотеиреоидизмът модулира имунния отговор остава неизяснен, но се смята, че увеличената инфекциозна заболеваемост не се дължи на единична имунна дисфункциа, а включва комбинация от фактори или механизми, които тепърва трябва да се уточняват [17].

При децата на майки с хипотиреоидизъм се среща увеличен риск от ендокринни заболявания по време на детството и юношеството. По-специално са наблюдавани повишени нива на хипогликемични състояния, както и тенденция за увеличение на педиатричните щитовидни заболявания и захарен диабет. В единственото публикувано ретроспективно проучване на Eshkoli et al. на 217 910 бременности, от които 2403 протекли с хипотиреоидизъм на майката за период от 23 години, е установена обща ендокринологична заболеваемост 27/1000 годишно при поколението на майки с хипотиреоидизъм в сравнение с 0,47/1000 годишно при контролната група и съответно релативен риск 2,14 (поколението е проследявано до 18 годишна възраст). Анализът на

кривата на ендокринно-свързаните хоспитализации показва значително по-ранен пръв прием в болница за основната група, както и по-голям процент хоспитализирани. Смята се, че много високи или много ниски стойности на майчините щитовидни хормони по време на ембрионалното и фетално развитие могат да индуцират шифт в сет пойнта на хипоталамо-хипофизо-щитовидната ос на поколението. Демонстрирана е много силна връзка на майчините ТСХ и fT4 по време на бременността със същите при новороденото и детето. Интраутеринната фетална адаптация на външно въздействие е важен механизъм, чрез който фетусът увеличава шансът си за адекватен и бърз растеж след раждането. Промените във феталната хипоталамо-хипофизарно-щитовидна ос могат да обяснят увеличения релативен риск от ендокринопатии и особено уязвимостта към щитовидни заболявания [41].

Важно в дългогодишен аспект е и наблюдението на увеличена заболеваемост в детска възраст от остра лимфобластна левкемия и лимфом , наблюдавани при деца, подложени на майчин хипотиреоидизъм вътреутробно (OR 3,66, 95% CI 1,29-10,38). Не се установява промяна на риска при прием на терапия. Не са наблюдавани значителни асоциации с майчиния хипотиреоидизъм и другите чести субтипове детски онкозаболявания (левкемия, тумори на ЦНС, солидни тумори извън ЦНС) [116,133].

Всички новородени в България подлежат на скрининг за хипотиреоидизъм първите 2-5 дни след раждането от 1993г.

II.10. Постпартален тиреоидит

Постпарталният тиреоидит (ППТ) е щитовидна дисфункция, характеризираща се с лимфоцитна инфилтрация на жлезата, която се проявява през първата година след раждането, при пациентки, които са били еутироидни преди бременността [12]. Препоръката на Американската щитовидна асоциация запазва оригиналната дефиниция на Amino et al.: „поява на щитовидна дисфункция, изключваща заболяване на Грейвс, в първата година след раждането в пациентки, които са били еутироидни преди бременността“ [15]. Етиологията му все още не е добре разбрана, но се смята, че може да се дължи на автоимунитет поради постоянното увеличение на нивата на антимикрозомните антитела през първия триместър на бременността. Той засяга около 2-7% от бременните. Множество фактори повишават риска от развитието на ППТ, най-важният от които – положителните антищитовидни антитела. Паралелно на това заболяването на Грейвс, паритета, други автоимунни заболявания (Системен Лупус

еритематодес, хроничен вирусен хепатит, захарен диабет тип 1) и тютюнопушенето водят до увеличен риск [37].

Клиничната картина на ППТ е подобна на тази на подострия тиреоидит, но без болка в предна шийна област и уплътняване на жлезата. Класическата форма се характеризира с преходен хипертиреоидизъм (8-24 седм. след раждането), последвана от преходна хипотироидна фаза (3-12 месеца постпартум), и връщане към еутиреоидизъм обикновено в края на първата година. Класическата форма се среща само в 25% от жените, като в 25% се установява изолирана тиреотоксикоза, а в 50% изолиран хипотиреоидизъм [138]. В тиреотоксичната фаза най-честите симптоми са астения и раздразнителност; докато в хипотироидната – загуба на енергия, болки по тялото, намалена памет, суха кожа, парестезии и непоносимост към студ [77]. Хипотиреоидизмът може да остане постоянен (12-61%), а в 5% от случаите може да премине в еутироидна форма. Проучване в Уелс докладва 70% шанс за повторно развитие на ППТ след първата му поява, и 25% риск дори само ако пациентката е МАТ положителна без щитовидна дисфункция след раждането [77]. Според последните проучвания първичната изява на постпартален тиреоидит варира в широки граници – 1,1-2,1% за първата година след раждането; наличието на антитела през първия триместър на бременността води до 35% честота и риск от развитие на постпартален тиреоидит от 50%; ако те са все още високи в трети триместър, рискът се увеличава на 80%; обикновено при следваща бременност се наблюдава релапс с подобна еволюция и интензитет. Поради автоимунната природа на заболяването, могат да възникнат и други автоимунни заболявания години след ППТ. В проучване на 40 пациентки, които са страдали преди 5 години от ППТ, се установява, че жените имат симптоми на сухота в очите, кариеси, артралгия, подуване на стави, гадене, значително по-често от контроли. Една-трета от жените са анти-ССБ положителни, а при проследяване и след този период– 46%. 15/35 от жените са с намалено сълзене и секреция на слюнка; 5/24 са с кератоконюнктивит и 2/7 с хроничен лимфоцитен сиаладенит. 8,6% имат ксерофталмия и ксеростомия. Авторите докладват, че симптомите на сидрома на Сьоринген са чести при млади пациентки, боледували от ППТ [47]. „Лечението на постпарталния тиреоидит е базирано на клиничния опит, защото не са проведени клинични опити сравнявайки различни терапевтични алтернативи“ [138]. В Тиреотоксичната фаза, при нужда може да се лекува с бета-блокери, докато антищитовидните лекарства не са препоръчителни. В хипотироидната фаза препарат на избор е Тироксина в подходящи дози [12]. Смята се, че Селенът, чрез селенопротеините, има ключова роля за щитовидната функция,

предпазвайки тироцитите от оксидативна травма. Още повече, че селеновите добавки могат да моделират щитовидната автоимунност и давани на бременни намаляват стойностите на МАТ и съответно риска от ППТ [166]. Добри резултати се установяват и при добавяне в диетата на омега-3-мастни киселини, като се смята, че намаляват възпалителния отговор при автоимунни заболявания [21].

Проучванията, които изследват асоциацията между HLA-DR с постпарталния тиреоидит предполагат и наличието на генетични фактори. Открива се значително увеличение честотата на HLA B8, DR3, HLA A1, B8, DR 3 антигените. Тези хапло-типове са установени и при други авто-имунни заболявания с органна специфичност. Установява се близка връзка между постпарталния тиреоидит и **постпарталната депресия** – в неселектирана популация честотата на депресията е около 10%, а при пациентките с повишени МАТ е около 30%. Нейната изява е най-силна между 4 и 12 постпартална седмица. Депресията, разглеждана като хронична реакция на стрес, предполага предварително участие на хипоталамо-хипофизатно-кортикоадреналната ос, съдържайки всички относителни компоненти на комплексна координационна система и чиято дисфункция генерира значителна десинхронизация в различни сигнални и трансдукционни системи. Предполага се, че се дължи от една страна на продуцираните във висока концентрация плацентарни хормони, а от друга от подтис-натата хипофизна функция и намалението на адреналина и тиреоидните хормони, ниските нива на прогестерон или свободен триптофан и хроничната липса на бета-ендорфини, съвместно с увеличената допаминергична активност.

Установена е позитивна асоциация между ниско-нормално fT4 и депресивни състояния през трети триместър. По отношение на постпарталния период някои автори докладват липса на връзка между щитовидните заболявания и депресията, докато други установяват асоциация между субклиничния хипотиреоидизъм и постпарталната депресия. От десетилетия заболяванията от депресивния спектър и щитовидната ос са обект на множество проучвания, като се смята, че хипотиреоидизмът може да повлияе настроенията чрез намалена активност на централния серотонин (5-HT). Щитовидните хормони модулират серотонергичната система, докато плазмения централен серотонин корелира положително с концентрацията на щитовидните хормони. Долнограничната щитовидна функция се асоциира с по-лош отговор на лечението и по-ниски нива на ремисия при депресивни пациенти. Увеличените плазмени концентрации на fT4 (дори в границите на нормата) биват описвани в депресивните заболявания. Все още не е ясно

дали абнормните концентрации на щитовидните хормони са причина или следствие от депресията [66].

Скорошни проучвания установяват, че няма положителен ефект при лечението с Тироксин на бременните с клиничен хипотиреоидизъм за превенция на постпартална депресия.

В тази връзка са направени и проучвания за връзката между щитовидните заболявания и обсесивно-компулсивните разстройства. Установява се негативна корелация между тях и циркулиращите fT4 във втори и трети триместър и положителна корелация с ТСХ в трети триместър и постпартум [36]. Мета анализ от 2013 година установява увеличен риск за развитие на обсесивно-компулсивно разстройство по време на бременността и постпартум съответно с 45 и 138%. Подобно на депресията, при този спектър от заболявания има нарушение на 5-НТ невротрансмисията, която се наблюдава при заболяванията на щитовидната жлеза [129].

Хипотиреоидизмът е инкриминиран и в светлината на последните проучвания за етиология на хипогалактията, която се приема за първи стадий на хипофизна, щитовидна и кортико-адренална недостатъчност [144]. Ниските или високи концентрации на щитовидни хормони могат да повлияят производството на кърма и способността за кърмене. Липсват рандомизирани или контролирани човешки проучвания, но има няколко доклада, които установяват недостатъчна **лактация** (19,2%). Първият описан опит за използването на щитовидни хормони за лечение на хипогалактия датира от 1896г., когато Hertoghe използва таблетки от изсушена щитовидна жлеза за увеличение количеството на кърмата както при жени, така и при крави [55]. Дълго след това трудът му остава забравен и едва в средата на 20 век започват по-усилени проучвания по въпроса. Затова в Препоръката на Американската ендокринна асоциация се насочва за изследване на ТСХ при жени със слаба лактация без идентифицирана причина. Предпочитаното лечение на такива случаи е с Тироксин. Смята се, че малко количество от Тироксина преминава през кърмата към бебето, като той е средно 1% от дневните нужди на новороденото и поради тази причина няма съществено значение върху щитовидния статус на последното; съответно наблюдението на такива деца от педиатъра включва само проследяване на растежа и развитието и не изисква изследване на серумните концентрации на щитовидните продукти.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III.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.

III.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 видов скрининг за щитовидни заболявания по време на бременност и да се създададе модел за ранно откриване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

IV.1. Клиничен материал

Настоящето 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 Женска консултация 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 антитироидни 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 вътрематочна 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 пацентки, 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 преeклампсия, гестационен и захарен диабет, тютюнопушене, а при фетус мортус - преeклампсия, гестационен и захарен диабет, абрупцио на плацентата и малформации на плода, установени след раждането.

IV.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 2010г. 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 ОІСС (според ултразвуково изследване).
- За поставяне на диагноза гестационен диабет се извършва орален глюкозотолерантен 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.

- Прееклампсия - 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 0,3 g/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.

IV.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

IV.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 индувидуалните различия в клиничната преценка, прегледът е повторен в някои от случаите от наблюдаващия лекар.

- Определяне Apgar скор на новороденото

Оценката за състоянието на новороденото след раждането се извършва чрез определяне на Apgar скор от неонатолог. Това е бърз ориентировъчен 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 Apgar скора на детето. Определихме Apgar 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 Apgar скор на 5-та минута.

IV.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 интензитет 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.

IV.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 u МАТ. В групата със заболяване на щитовидна жлеза ОГТТ е направен на 41 пациентки, а в групата на контролите при 15.

IV.3.4. Епидемилогични 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, кървене 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.

IV.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. Roc –анализ

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

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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

V.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.

V.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 високорискови за развитие на щитовидно заболяване. Получените резултати отговарят на възрастовата характеристика на раждащите в Майчин дом.

Табл. 3 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

V.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. 4) Можем да смятаме, че по-високият BMI в началото на бременността е свързан с по-голяма честота на заболяването.

Табл. 4 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. 5 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. 5 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	

V.1.1.3. Характеристика на групите по паритет и гравидитет

Средният гравидитет в групата с хипотиреоидизъм и контролната група е представен в Табл. 6. 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

Табл. 6 Разпределение на пациентките според поредност на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и в конролната 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%	

Средният паритет в групата с хипотиреоидизъм и контролната група е представен в Табл. 7. 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 неблагополучия в миналото в първата група.

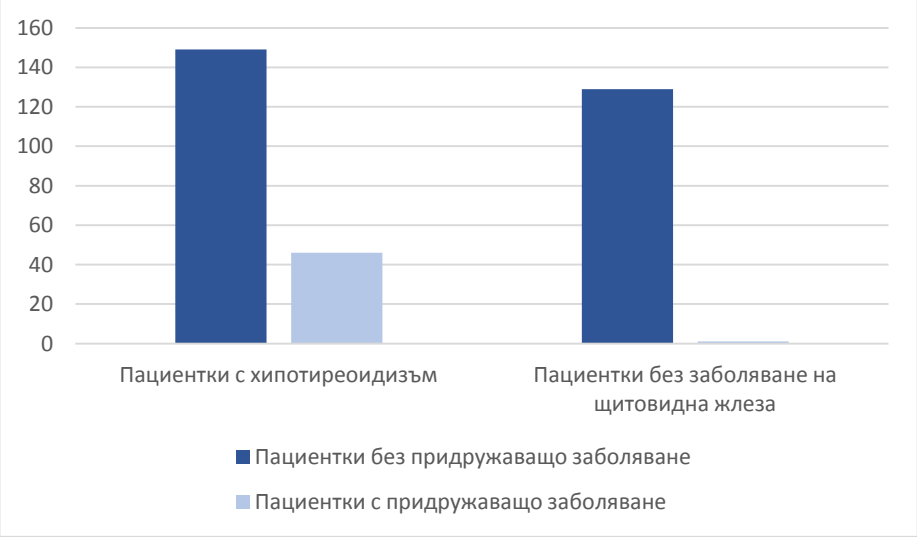
Табл. 7 Разпределение на пациентките според поредност на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и в конролната група

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%	

V.1.1.4. Придружаващи заболявания

За да определим рисковите фактори, влияещи върху заболеваемостта от хипотиреоидизъм 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



На Табл. 8 сме представили подробно разпределението на пациентките спрямо придружаващото заболяване. 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.

Табл. 8 Разпределение на придружаващите заболявания по видове

Придружаващи заболявания		**Група**		**Общо**
		Пациенти	Контроли	
Не	N	149	129	278
	%	76,4%	99,2%	85,5%
Артериална хипертония	N	6	1	7
	%	3,1%	0,8%	2,2%
ИЗЗД	N	16	0	16
	%	8,2%	0,0%	4,9%
Вродена тромбофилия	N	4	0	4
	%	2,1%	0,0%	1,2%
Таласемия	N	3	0	3
	%	1,5%	0,0%	0,9%
Витилиго	N	4	0	4
	%	2,1%	0,0%	1,2%
Пролапс на митрална клапа	N	3	0	3
	%	1,5%	0,0%	0,9%
Мултиплена склероза	N	2	0	2
	%	1,0%	0,0%	0,6%
Други	N	5	0	5
	%	2,6%	0,0%	1,5%
Астма	N	3	0	3
	%	1,5%	0,0%	0,9%
Общо	N	195	130	325
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Прави впечатление, че преобладават тези с автоимунен 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).

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



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 [12,76]. Това, което прави впечатление 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 [12]. 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. МАТ действат

на тиропероксидазните ензими, които са отговорни за оксидацията на Йода, който се свързва с Тирозинните молекули, за да формира Монойодотирозин и Дийодотирозин за синтез на щитовидни хормони. Веднъж сформирани, титърът им прогресивно се увеличава и подтиска синтеза на Т4 и Т3, водейки до автоимунна хипотироксинемия. Можем да предполагаме, 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 [34].

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. И двете заболявания имат увреждащо действие върху ранната плацентация, повлияват ЧХГ и водят до производството на микро РНК, които повлияват генната експресия в други органи. Наличието на установените придружаващи заболявания има огромно значение за развитието на усложнения на бременността и предполага по-голяма честотата сред изследваните пациентки [117].

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

1) По-високият BMI 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 хипотиреоидизмът по-често боледуват от придружавщи заболявания с автоимунен характер.

V.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 хипотиреоидизъм (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 (Табл.9). 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.

Табл. 9 Брой спонтанни аборти при пациентките с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Брой аборти		**Група**		**Общо**
		Пациенти	Контроли	
0	N	134	116	250
	%	68,7%	89,2%	76,9%
1	N	43	10	53
	%	22,1%	7,7%	16,3%
2	N	15	4	19
	%	7,7%	3,1%	5,8%
3	N	2	0	2
	%	1,0%	0,0%	0,6%
4	N	1	0	1
	%	0,5%	0,0%	0,3%
Общо	N	195	130	325
	%	100,0%	100,0%	100,0%

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 (Табл. 10). В групата с хипотиреоидизъм има 7 (7/61) аборта след 12 г.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.

Табл. 10 Среден срок на предшестващ аборт при пациентките с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Показател	**Група**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
Аборти – г.с.	Пациенти	59	8,54	3,78	5,00	23,00	0,263
	Контроли	14	7,21	2,29	4,00	11,00	

V.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, но 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 аборти при положителните за антитела бременни (Табл. 11).

Табл. 11 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 аборти, 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 (Табл. 12).

Табл. 12 Честота на спонтанните аборти при пациентки с антищитовидни антителата (TAT, MAT>300)

Показател			**Аборти**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
TAT>300	Не	N	101	39	140	0,118
		%	90,2%	81,3%	87,5%	
	Да	N	11	9	20	
		%	9,8%	18,8%	12,5%	
MAT>300	Не	N	96	42	138	1,000
		%	85,7%	85,7%	85,7%	
	Да	N	16	7	23	
		%	14,3%	14,3%	14,3%	

V.1.1.5.2 Предшестващи спонтанни аборти. Влияние на рискови фактори от страна на майката.

Спонтанните аборти доказано са с повишена честота при множество заболявания на бременната. За да отдиференцираме влиянието на щитовидния статус върху този показател, изключихме от групите пациентки с тромбофилия, възраст >34, диабет, тютюнопушене, БМИ >25. В Табл. 13 са нанесени резултатите – отново не установихме статистически значима разлика спрямо високия брой антищитовидни антитела.

Табл. 13 Честота на спонтанните аборти при пациентки с антищитовидни антителата след изключване на пациенките с рискови фактори (TAT, MAT>300)

Показател			**Аборти**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
TAT>300	Не	N	45	13	58	0,351
		%	90,0%	81,3%	87,9%	
	Да	N	5	3	8	
		%	10,0%	18,8%	12,1%	
MAT>300	Не	N	44	15	59	0,516
		%	88,0%	93,8%	89,4%	
	Да	N	6	1	7	
		%	12,0%	6,3%	10,6%	

Обсъждане. Честотата на предхождащи спонтанни аборти 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 аборти и репродуктивни неуспехи [30,88,102,161]. Както споменахме в литературния обзор, 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 аборти 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% Cl 0,89, 4,64) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм [30]. Нашите резултати показват и по-късен среден срок на спонтанни аборти в групата с хипотиреоидизъм (8,54г.с. срещу 7,21г.с. при контроли), като смятаме, че освен, че няма статистическа значимост, това се дължи и на наличието на не малко аборти след 12 г.с., които изместват границата.

Честотата на хабитуални аборти 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 аборта е установен субклиничен хипотиреоидизъм ((95% CI, 0%–35.2%; I2 99%). За горна граница в четири от петте проучвания приемат ТСХ<2,5, а в петото ТСХ<4,5. 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 възникаващи хромозомни грешки и неправилна имплантация [39].

В друго поучване, на Gameil et al. не се установява значително повишен риск за хабитуални 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). Повтарящите се аборти се срещат специфично предимно сред жените с щитовидни заболявания, неконтролирана хипергликемия, хиперпролактинемия, антифосфолипиден синдром, генетични аномалии и аномалии на таза на пациентките [46].

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 [122].

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 [24,103].

Във връзка с това Negro et al. препоръчва прием на Левотироксин при завишени стойности на антителата, без значение щитовидната функция с цел минимизиране риска от аборти, като в по-ново проучване уточнява, че това не се отнася за субклиничния хипотиреоидизъм [104].

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 хабитуални аборти сравнено с бременните с нормална щитовидна функция.

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

V.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. При 195 пациентки (100%) разпределението беше следното: Тиреоидит на Хашимото – 57,4% (112/195), Хипотиреоидизъм (с щитовидни антитела в границата на нормата) – 33,8% (66/195), Дифузна струма (с хипотиреоидизъм) – 3,1% (6/195), Пациентки с рецецирана жлеза след Карцином на последната (с хипотиреоидизъм) –

2,6% (5/195) (Табл. 14). В Резултатите съвпадат с резултатите от подобни проучвания, проведени през последните 5 години в Европа.

Табл. 14 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%
Хипотиреоидизъм	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 хипотиреоидизъм 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 хипотиреоидизма без завишени антищитовидни антитела. В нашето проучване също основната диагноза на изследваните пациентки с хипотиреоидно 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.

В литературата честотата на хипотиреоидизъм поради дифузна струма или след операция на щитовидната жлеза се среща в до 2 % от случаите; смятаме,че по-големият процент при нас се дължи на разпределението на пациентките – бременни след парциална или тотална резекция за карцином на щитовидна жлеза обикновено се насочват към големите градове и водещи болници, каквато е СБАЛАГ „Майчин дом“.

V.2. УСЛОЖНЕНИЯ НА ПЪРВАТА ПОЛОВИНА НА БРЕМЕННОСТТА.

V.2.1. Повръщане в ранна бременност

От обзора стана ясно, че са установени общи механизми чрез ЧХГ между хипотиреоидизма 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 хипотиреоидизъм (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.15).

Табл. 15 Честота на ексцесивни поръщания 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%	

V.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 - TCX в I, II и III триместър, fT4 в I, II и III триместър, TAT и MAT, 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.

Табл. 16 Зависимост на ексцесивните повръщания от показателите на щитовидна функция – TCX, fT4, TAT и MAT.

Показател			**Хиперемезис**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
TCX I триместър	< 2.5	N	48	10	58	0,548
		%	33,8%	40,0%	34,7%	
	>= 2.5	N	94	15	109	
		%	66,2%	60,0%	65,3%	
TCX II триместър	< 3	N	126	17	143	0,099
		%	84,6%	70,8%	82,7%	
	>= 3	N	23	7	30	
		%	15,4%	29,2%	17,3%	
TCX III триместър	< 3.5	N	140	25	165	0,450
		%	93,3%	89,3%	92,7%	
	>= 3.5	N	10	3	13	
		%	6,7%	10,7%	7,3%	
fT4 I триместър	<10.6	N	4	2	6	0,094
		%	14,8%	66,7%	20,0%	
	10.6-22.7	N	23	1	24	
		%	85,2%	33,3%	80,0%	
fT4 II триместър	<10.6	N	7	1	8	0,432
		%	22,6%	50,0%	24,2%	
	10.6-22.7	N	24	1	25	
		%	77,4%	50,0%	75,8%	
fT4 III триместър	<10.6	N	6	1	7	0,855
		%	26,1%	33,3%	26,9%	
	10.6-22.7	N	15	2	17	
		%	65,2%	66,7%	65,4%	
	>22.7	N	2	0	2	
		%	8,7%	0,0%	7,7%	
TAT	<=116	N	105	17	122	0,499
		%	77,2%	70,8%	76,3%	
	>116	N	31	7	38	
		%	22,8%	29,2%	23,8%	
MAT	<=34	N	70	11	81	0,634
		%	51,1%	45,8%	50,3%	
	>34	N	67	13	80	
		%	48,9%	54,2%	49,7%	

V.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. 17 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., а при контролите – 7,00; 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.

Табл. 18 Срок в гестационни седмици на кървене по време на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормалнащитовидна функция

Показател		**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**
Кървене – г.с.	Пациенти	28	11,57	7,55	6,00	37,00
	Контроли	2	7,00	1,41	6,00	8,00

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 (TAT и MAT) в първи триместър на бременността на пациентките, но не установихме статистическа зависимост.

Табл. 19 Зависимост на кървенето по време на бременността при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция от антищитовидните антитела TAT и MAT

Показател			**Кървене**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
TAT	<=116	%	105	16	121	0,122
		%	78,4%	64,0%	76,1%	
	>116	%	29	9	38	
		%	21,6%	36,0%	23,9%	
MAT	<=34	%	70	10	80	0,276
		%	51,9%	40,0%	50,0%	
	>34	%	65	15	80	
		%	48,1%	60,0%	50,0%	

Обсъждане. Човешкият хорион гонадортопин 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 TCX. 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 [113]. Авторите наблюдават силното въздействие на три фактора – майчината възраст (предимно по-младите майки), стойностите на TCX и fT4. Това, както и проучване на Akdemir et al. установяват по-висока честота на хиперемезис не само при пациентки с хипер-, но и с хипотиреоидизъм [11]. 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 пре-еклампсия 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 статичестически 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%. Това ни дава основание да смятаме, че при пациентките с хипотиреоидизъм има по-висок риск от кървене в първата половина на бременността.

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.

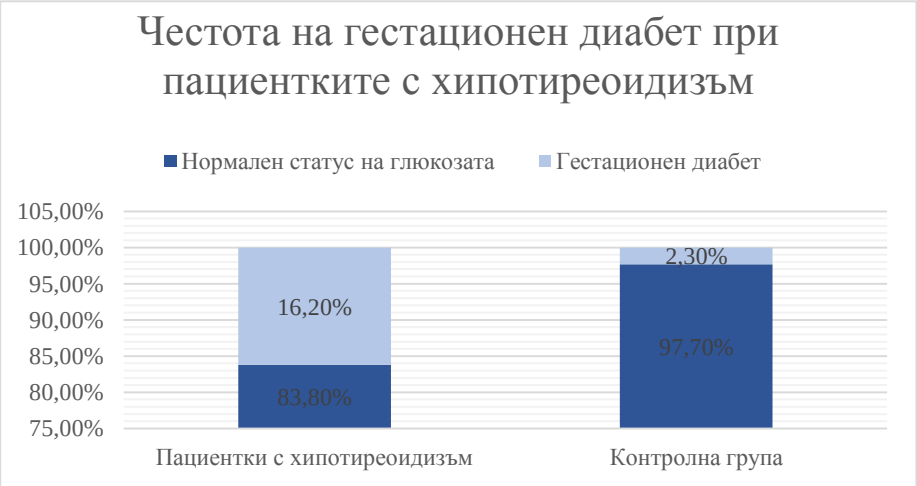
V.3. УСЛОЖНЕНИЯ НА ВТОРАТА ПОЛОВИНА НА БРЕМЕННОСТТА

V.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 пацентки, а в контролната - 130 пациентки. След провеждане на ОГТТ в 24-25г.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 автоимунни състояния. (Фиг. 1) 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



V.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 пациенки 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% (Табл. 20). 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 потенциира покачването на риска.

Табл. 20 Зависимост на гестационния диабет от BMI>25 при пациентки с хипотиреоидизъм и такива без заболяване на щитовидна жлеза

Група	**BMI>25**		**Гестационен диабет**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
Пациенти	Не	N	118	14	132	0,001
		%	78,7%	48,3%	73,7%	
	Да	N	32	15	47	
		%	21,3%	51,7%	26,3%	
Контроли	Не	N	105	2	107	0,473
		%	82,7%	66,7%	82,3%	
	Да	N	22	1	23	
		%	17,3%	33,3%	17,7%	

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 в Табл. 21. Установихме, че в по-големия си процент (88,9%) пациентките с хипотиреоидизъм, развили гестационен диабет нямат диабет в семейството.

Табл. 21 Зависимост на развитието на гестационен диабет от фамилната обремененост при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормалнащитовидна функция

Група	**Фамилна обремененост-диабет**		**Гестационен диабет**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
Пациенти	Не	N	150	24	174	0,454
		%	92,6%	88,9%	92,1%	
	Да	N	12	3	15	
		%	7,4%	11,1%	7,9%	
Контроли	Не	N	120	3	123	0,448
		%	94,5%	100,0%	94,6%	
	Да	N	7	0	7	
		%	5,5%	0,0%	5,4%	

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

Изследвахме връзката на гестационнен 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 гестацинен диабет по време на бременността. (Табл. 22)

Табл. 22 Зависимост между стойностите на ТСХ и fT4 в I и II триместър и ТАТ и МАТ 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	
ТСХ 2 триместър	Не	145	2,30	2,10	1,85	0,00	18,88	0,605
	Да	23	1,99	2,06	0,81	0,16	4,10	
fT4 1 триместър	Не	44	15,21	16,15	3,02	5,00	20,80	n/a
	Да	4	13,87	13,35	4,32	10,00	18,79	
fT4 2 триместър	Не	25	13,13	14,20	3,59	4,83	18,60	0,452
	Да	7	12,51	12,30	2,07	9,60	16,07	
ТАТ	Не	161	106,45	19,00	234,07	0,10	2000,00	0,431
	Да	22	104,25	18,50	161,70	3,00	600,00	
МАТ	Не	163	109,87	18,00	231,27	0,29	2000,00	0,352
	Да	22	104,36	55,00	143,59	1,00	537,00	

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 Орален глюкозо-толерансен тест поради анамнестични, ултразвукови или лабораторни данни. Изследвана е трикратно глюкоза – на гладно - след 10-16 часа без прием на храна и течности, и двукратно след прием на 75 грама глюкоза, разтворена в студена вода, приета в рамките на 5 минути – на 60-та и 120-та минута. Спазена е препоръката за намаляване на приема на въглехидрати поне 48 часа преди провеждането на ОГТТ. За поставяне на диагнозата Гестационен диабет са приети следните референтни стойности:

- Глюкоза на гладно – до 5.3 mmol/L (95 mg/dL)
- На 60-та минута – до 10 mmol/L (180 mg/dL)
- На 120-та минута – до 8.6 mmol/L (155 mg/dL)

ОГТТ 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 тестуваните, а в контролната при

20,0% от тестуваните (Табл. 23). 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.

Табл. 23 Честота на провеждане на ОГТТ и установен гестационен диабет при пациентки с хипотиреоидизъм и такива без заболяване на щитовидна жлеза

Група	**ОГТТ**		**Гестационен диабет**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
Пациенти	Не	N	138	0	138	<0,001
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	Да	N	12	29	41	
		%	29,3%	**70,7%**	100,0%	
Контроли	Не	N	115	0	115	<0,001
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	Да	N	12	3	15	
		%	80,0%	**20,0%**	100,0%	

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 (Табл. 24). 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.

Табл. 24 Разпределение по честота за причината за предприемане на ОГТТ и корелация с установен гестационен диабет при пациентки с хипотиреоидизъм и такива без заболяване на щитовидна жлеза

Група	**ОГТТ - причина**		**Гестационен диабет**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
Пациенти	полихидрамнион	N	5	6	11	0,253
		%	45,5%	**54,5%**	100,0%	
	макрозомия	N	0	3	3	
		%	0,0%	**100,0%**	100,0%	
	фамилна обремененост за диабет	N	0	3	3	
		%	0,0%	**100,0%**	100,0%	
	пациентки със заболяване на щитовидната жлеза	N	6	17	23	
		%	26,1%	**73,9%**	100,0%	
Контроли	полихидрамнион	N	7	2	9	0,774
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
	макрозомия	N	2	1	3	
		%	66,7%	33,3%	100,0%	
	фамилна обремененост за диабет	N	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	пациентки със заболяване на щитовидната жлеза	N	0	0	0	
		%	0%	0,0%	0,0%	

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 автоимунен субклиничен хипотиреоидизъм сравнение с еутироидните пациентки с автоимунен тиреоидит и повишени антитела [34].

Много от проучвания на ТСХ като индивидуален маркер не показват корелация между стойностите му и развитието на заболяването [18,52,125]. Други установяват увеличени стойности на ТСХ при пациентки, развили гестационен диабет [134]. 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) [7]. Тази зависимост беше потвърдена от нашето проучване, но стойностите на ТСХ бяха по-високи за хипотиреоидните пациенкли – 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 [59]. Установена е зависимост между повишените стойности на МАТ, които повлияват отговора на щитовидната жлеза към ЧХГ като намаляват щиркулиращите в кръвта щитовидни хормони. Така намалените нива на fT4 индуцират състояние на инсулинова резистентност, подпомагайки развитието на гестационен диабет [117]. 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 пациенките. Смятаме това за недостатък, въпреки разнопосочните данни от проучванията по отношение

влиянието му върху развитието на гестационен диабет по време на бременността. До известна степен сме склонни да приемем становището от 2005г. на международната експертна група, която определя населението в страната в групата с оптимален йоден прием, но не можем да пренебрегнем фактите от проведеното в България проучване през 2020г., показващо, че 54% от пациентките са с дефицит [147].

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. [52,126].

Изводи:

1. Хипотиреоидизмът е независим рисков фактор за увеличена честотата на гестационния диабет

2. Наличието на фамилна обремененост и БМИ> 25 още повече увеличават риска от гестационен диабет при пациентките с хипотиреоидизъм, докато не влияят значителни при пациентките с номален щитовиден статус

3. Установява се зависимост между увеличено ТСХ в първи триместър и повишен риск от гестационен диабет

V.3.2 Прееклампсия

В нашето проучване проследихме пациентките по отношение на още едно тежко усложнение на втората половина на бременността – прееклампсия. 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 прееклампсия, 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 прееклампсия, от друга – на подбора на пациентките с контролната група, които са бременни без сериозни придружаващи заболявания. От пациентките с прееклампсия в хипотиреоидната група, 1 е развила HELLP синдром.

Табл. 25 Честота на преeклампсия при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Преeклампсия		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	175	129	302	**<0,001**
	%	89,75%	100,0%	92,9%	
Да	N	20	1	23	
	%	**10,25%**	**0,76%**	7,1%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Тъй като преeклампсията 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 BMI (>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 преeклампсия, а в изследваната – със заболяване на щитовидна жлеза – 3,2% (3/95) са се усложнили с преeклампсия. Разликата не е статистически значима – p-0,248 (Табл.26)

Табл. 26 Честота на преeклампсия при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция след изключване на бременните с висок BMI (>25), възраст >35 години и тютюнопушене

Преeклампсия		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	92	86	178	0,248
	%	96,8%	100,0%	98,3%	
Да	N	3	0	3	
	%	3,2%	0,0%	1,7%	
Общо	N	95	86	181	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Чрез бинарна логистична регресия анализирахме риска и установихме, че при пациентки с ТСХ 3 трим ≥ 3.5 шанса за преeклампсия 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. 28 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

V.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. Освен това анализирахме зависимостта от стойностите на ТСХ в различните триместри и установихме завишен риск OR 3,678 (95% Cl 1,028) при ТСХ >3,5U/ml в трети триместър. Направихме такъв анализ и за fT4 първи триместър, но не открихме корелация (Табл. 27).

Табл. 27 Зависимост на честота на прееклампсия при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция от ТСХ през Първи, Втори и Трети триместър

Показател			**Прееклампсия**		**Общо**	**p**
			Не	Да		
ТСХ 1 триместър	< 2.5	N	49	9	58	0,057
		%	32,5%	56,3%	34,7%	
	>= 2.5	N	102	7	109	
		%	67,5%	43,8%	65,3%	
ТСХ 2 трим	< 3	N	128	15	143	0,651
		%	83,1%	78,9%	82,7%	
	>= 3	N	26	4	30	
		%	16,9%	21,1%	17,3%	
ТСХ 3 трим	< 3.5	N	147	18	165	**0,036**
		%	94,2%	81,8%	92,7%	
	>= 3.5	N	9	4	13	
		%	5,8%	18,2%	7,3%	

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 [143]. Нашето проучване намери значително по-висока честота

на преeклампсия 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 [73]. Освен 20 пациентки с преeклампсия, установихме и 3 пациентки с гестационна хипертония. Дори да ги добавим към групата с хипертензивни разтройства отново честотата остава близка до останалите проучвания - 11,5%. Изчисленият от нас шанс за развитие на преeклампсия 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 преeклампсия при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм [84,165].

Кои фактори оказват най-голямо значение за по-високата честота на преeклампия 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 преeклампсия намаля трикратно в групата с хипотиреоидизъм, но все пак отново остана по-висока, отколкото в контролната група (3,2% срещу 0).

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

Изводи:

1. Преeклампсията е по-честа при пациенки с хипотиреоидизъм по време на бременността.

2. Стойности на TCX над 3,5 в трети триместър корелират с увеличен риск от преeклампсия.

V.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 преeклампсия, 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. 29).

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

Табл. 29 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%	

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

Изключихме пациентките с прееклампсия, диабет, тютюнопушене, БМИ >25 (n=92) с цел по-коректно изследване на хипотиреоидизма като самостоятелен фактор за ретардация – от 25 останаха 13 (13/92) пациентки с ретадация, 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.

Табл. 30 Срок в гестационни седмици, в който е установена интраутеринната ретардация на плодовете при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Показател	**Група**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
Интраутеринна ретардация – срок в г.с.	Пациенти	25	31,88	3,54	22,00	36,00	n/a
	Контроли	2	30,50	3,54	28,00	33,00	

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.)

Табл. 31 Степен на изоставане на плодовете в гестационни седмици при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция

Показател	**Група**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
Степен на изоставане в г.с.	Пациенти	25	2,56	0,92	1,00	5,00	n/a
	Контроли	2	2,00	0,00	2,00	2,00	

Обсъждане. В нашето проучване установихме сравнително висока честота на ретардация на плода – 12,9%, която след изключване на пациентките с рискови фактори за ретардация (с цел по-коректно определяне на риска, зависим от хипотиреоидиното състояние), се увеличи още повече – 14,1%. Резултатите ни потвърждават проучвания на Seven, Saki, Casey и други, които установяват по-висок процент интраутеринна ретардация при пациентките с хипотиреоидизъм, като честотата при тях варира от 2,9% до 13,7%. Смята се, че това може да се дължи на есенциалната роля на щитовидните хормони в растежа и матурацията на много тъкани на фетуса, като мозък, кости и мускули. В някои от горепосочените проучвания са включени клиничен и субклиничен хипотиреоидизъм, в други само субклиничната форма, а при трети също като при нас е изчислена по-висока честота дори след изключване бременните с други рискови фактори за ретардация на плода. Авторите докладват повишение на риска от развитие на ретардация с 2,18 пъти при субклиничен хипотиреоидизъм и 4,57 пъти при клиничен хипотиреоидизъм.

Изводи:

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

V.3.4. Анемия

Поради разнопосочните данни в литературата по отношение завишена честотата на анемията по време на бременност при пациенки 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 хоспи-

тализация за родоразрешение. Разделихме отново пациентките на две групи: Първа група с хипотиреоидизъм (n=194) и Втора група – пациентки с нормален тироиден статус (n=128).

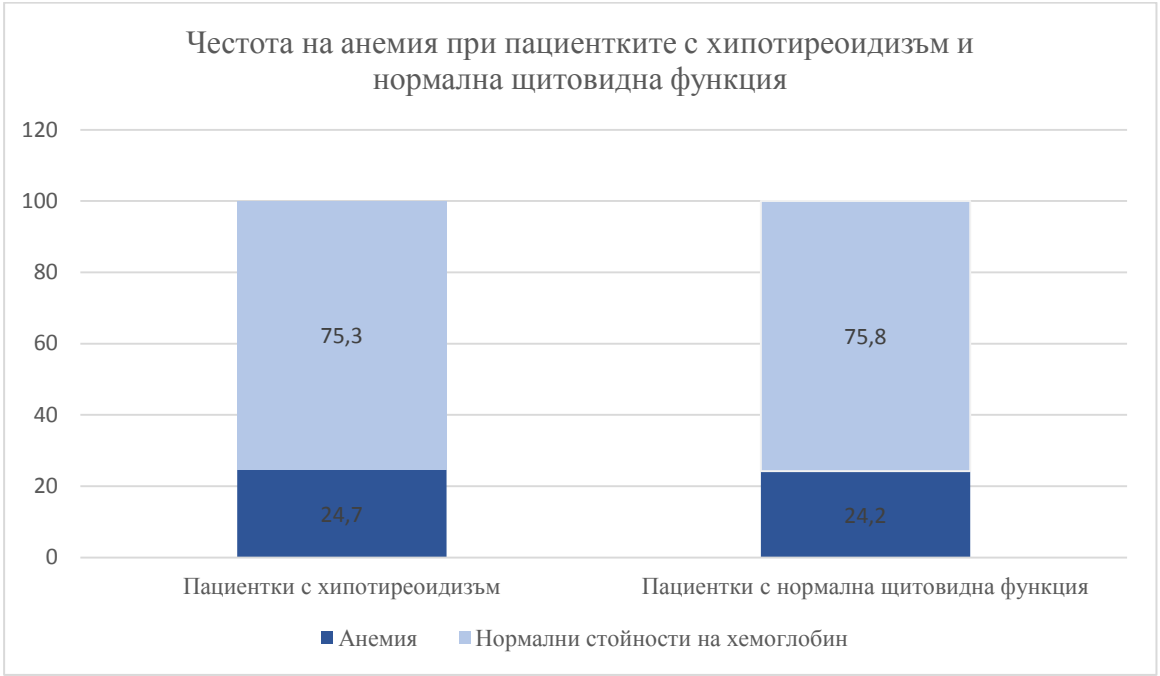
Първо анализирахме средната стойност на хемоглобина в двете групи, като в I група е 114,91 (SD 13,64, Min 94,00), а във II група – 117,90 (SD 9,16 Min 91,00) при p-0,144. И в двете групи средната стойност е над 110 и разликата не е статистически значима (Табл. 32).

Табл. 32 Стойности на хемоглобина при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция в деня на хоспитализация за родоразрешение

Показател		**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
ХГБ	Пациенти	194	114,91	13,64	94,00	146,00	0,144
	Контроли	128	117,90	9,16	91,00	140,00	

Отделно изследвахме процента на пациенки 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.

Фиг. 8 Анемия при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция в деня на хоспитализация за родоразрешение



V.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 (Табл. 33).

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 хипотиреоидизма 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 хипотиреоидизъм не се свързва в по-голям процент с гестационна анемия, без значение, дали е лекуван или не. Подобни са резултатите и на други автори [131,156,160], докато Morchiladze и Yang et al. откриват по-ниски стойности на Хемоглобина през втората половина на бременността и прогресивно намаление на хемоглобина, еритроцитите и хематокрита. Последните доказват хипотиреоидизма като индивидуален рисков фактор за анемия по-скоро през втората половина на бременността, отколкото през цялата бременност. От друга страна често анемията се свързва с хипотиреоидизма 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. Поради близките стойности и на хемоглобина и на процента анемия в нашето проучване не сметнахме за нужно да изключваме тези фактори, дори напротив, на фона на увеличена преeклампсия, цезарово сечение и кръвозагуба от нашите резултати – стойностите не са се увеличили; в заключение не установяваме повишена честота на анемия при пациентките с хипотиреоидизъм по време на бременността. 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 проучването липсата на данни за прием на железни медикаменти по време на бременността и възможността за отражение на този факт върху резултатите ни [98,156].

Табл. 33 Зависимост между показателите за щитовидна функция и развитието на анемия по време на бременността при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция в деня на хоспитализация за родоразрешение

Показател			**ХГБ**		**Общо**	**p**
			<=110	>110		
ТСХ 1 триместър	< 2.5	N	12	46	58	0,739
		%	32,4%	35,4%	34,7%	
	>= 2.5	N	25	84	109	
		%	67,6%	64,6%	65,3%	
ТСХ 2 трим	< 3	N	36	106	142	0,817
		%	83,7%	82,2%	82,6%	
	>= 3	N	7	23	30	
		%	16,3%	17,8%	17,4%	
ТСХ 3 трим	< 3.5	N	42	122	164	0,412
		%	95,5%	91,7%	92,7%	
	>= 3.5	N	2	11	13	
		%	4,5%	8,3%	7,3%	
fT4 1 трим	<10.6	N	2	4	6	0,842
		%	22,2%	19,0%	20,0%	
	10.6-22.7	N	7	17	24	
		%	77,8%	81,0%	80,0%	
fT4 2 трим	<10.6	N	1	6	7	0,151
		%	8,3%	30,0%	21,9%	
	10.6-22.7	N	11	14	25	
		%	91,7%	70,0%	78,1%	
fT4 3 трим	<10.6	N	2	5	7	0,828
		%	25,0%	27,8%	26,9%	
	10.6-22.7	N	5	12	17	
		%	62,5%	66,7%	65,4%	
	>22.7	N	1	1	2	
		%	12,5%	5,6%	7,7%	
ТАТ	<=116	N	30	92	122	0,830
		%	75,0%	76,7%	76,3%	
	>116	N	10	28	38	
		%	25,0%	23,3%	23,8%	
МАТ	<=34	N	23	58	81	0,391
		%	56,1%	48,3%	50,3%	
	>34	N	18	62	80	
		%	43,9%	51,7%	49,7%	

V.3.5. Хоспитализации при пациентки с хипотиреоидизъм и пациентки без заболяване на щитовидната жлеза

Бременността при пациентки с хипотиреоидизъм 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 хипотиреоидиъзм (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. 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, което говори за добре планирана и следена бременност.

Табл. 34 Хоспитализации по време на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Хоспитализации		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	136	126	262	<0,001
	%	69,7%	96,9%	80,6%	
Да	N	59	4	63	
	%	30,3%	3,1%	19,4%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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. Големият процент хоспитализации 84,75% (50/59) все пак остават във втората половина на бременността, което отдаваме изцяло на големия процент усложнения сред групата на пациентките с хипотиреоидизъм.

Табл. 35 Срок в гестационни седмици на хоспитализации по време на бременността при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател		N	Mean	SD	Min	Max
Срок на хоспитализация – г.с.	Пациенти	59	22,16	9,33	7,00	36,00
	Контроли	4	26,75	10,37	12,00	36,00

Изводи:

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

V.4. РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

V.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 хипотиреоидизъм (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. 36 Срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм 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 хипотиреоидизъм 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 МАТ (Табл. 35 и 36).

Табл. 37 Срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция в зависимост от ТАТ

Показател	ТАТ	N	Mean	SD	Min	Max	p
Срок на родоразрешение в дни	<=116	118	263,85	17,26	176,00	283,00	0,352
	>116	37	263,86	21,79	198,00	287,00	

Табл. 38 Срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция в зависимот от МАТ

Показател	МАТ	N	Mean	SD	Min	Max	p
Срок на родоразрешение в дни	<=34	77	265,25	15,31	223,00	283,00	0,987
	>34	79	262,44	20,82	176,00	287,00	

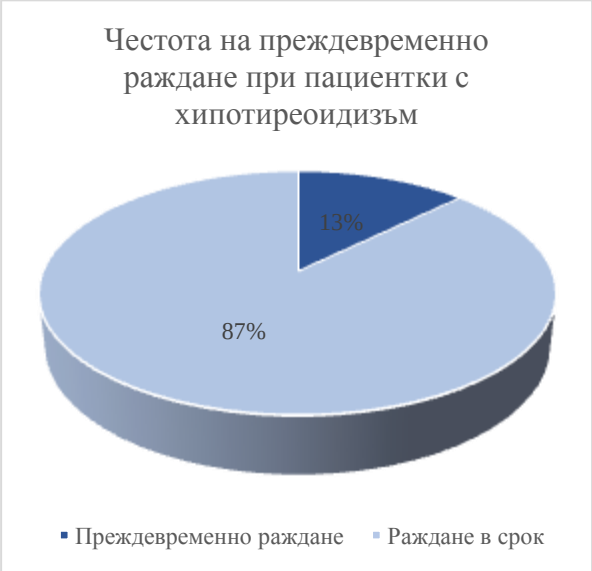
Изводи:

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

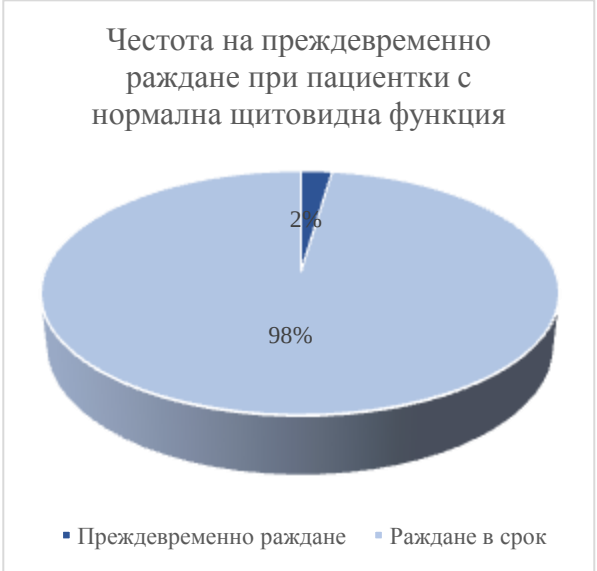
V.4.2. Предтерминно раждане

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 щито-виден статус*

V.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 BMI (>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 преж-девременно 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 по-често усложнение (Табл.39).

Табл. 39 Честота на преждевременно раждане при пациентки с хипотиреоидизъм и нормална щитовидна функция след изключване на бременните с ИЗЗД, висок BMI (>25), прееклампсия и гестационен диабет

Раждане преди 259 ден		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	104	102	206	0,011
	%	88,1%	97,1%	92,4%	
Да	N	14	3	17	
	%	11,9%	2,9%	7,6%	
Общо	N	118	105	223	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

V.4.2.2 Предтерминно раждане. Влияние на автоимунността 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 (Табл.40).

Табл. 40 Честота на предтерминни раждания при пациентки с хипотиреоидизъм и нормални стойности на антищитовидни антитела и пациентки с нормална щитовидна функция

Раждане преди 259 ден		**Групи**		**Общо**	**p**
		хипотиреоидизъм	контроли		
Не	N	61	127	188	0,122
	%	92,4%	97,7%	95,9%	
Да	N	5	3	8	
	%	7,6%	2,3%	4,1%	
Общо	N	66	130	196	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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 (Табл.41).

Табл. 41 Честота на предтерминно раждане при пациентките с хипотиреоидизъм в зависимост от антителата и пациентките с нормална щитовидна функция

			Раждане преди 259 ден		**Общо**	**p**
			Не	Да		
Група	Пациенти	N	165	24	189	0,001
		%	87,3%	12,7%	100,0%	
	Контроли	N	127	3	130	
		%	97,7%	2,3%	100,0%	
ТАТ	<=116	N	101	17	118	0,577
		%	85,6%	14,4%	100,0%	
	>116	N	33	4	37	
		%	89,2%	10,8%	100,0%	
МАТ	<=34	N	68	9	77	0,522
		%	88,3%	11,7%	100,0%	
	>34	N	67	12	79	
		%	84,8%	15,2%	100,0%	

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 (<34 г.с.) при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм (OR1.8, 95% CI 1.1-2.9) [30]. Проучване от Турция също установява по-голям процент предтерминни раждания (<34 г.с.) сред жените със субклиничен хипотиреоидизъм - OR 1.81, 95% CI 1.0-3.28 при TCX 2.5-4.0 mIU/L и OR 2.33, 95% CI 1.11-4.42 при TCX> 4.0 mIU/L). Същевременно резултатите ни се различават малко от тези, публикувани в Холандско проучване, обхващащо 6264 бременни, 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 доказа.

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 хипотиреоидизма като индивидуален рисков фактор за предтерминно раждане.

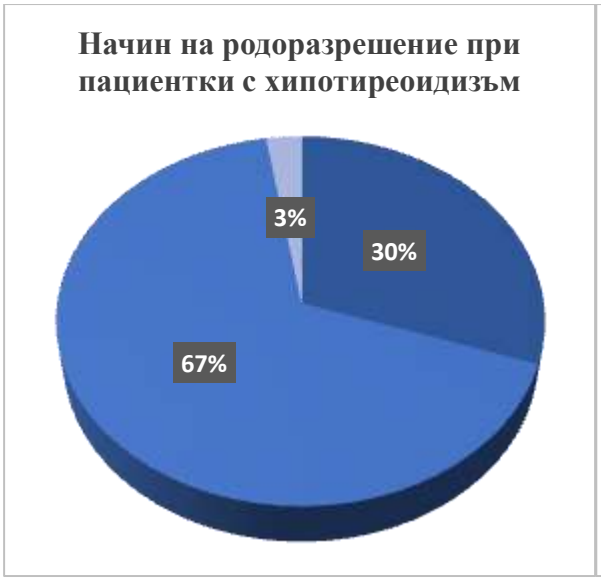
Изводи:

1. Пациентките с хипотиреоидизъм раждат по-рано сравнение с бременните с нормална щитовидна функция

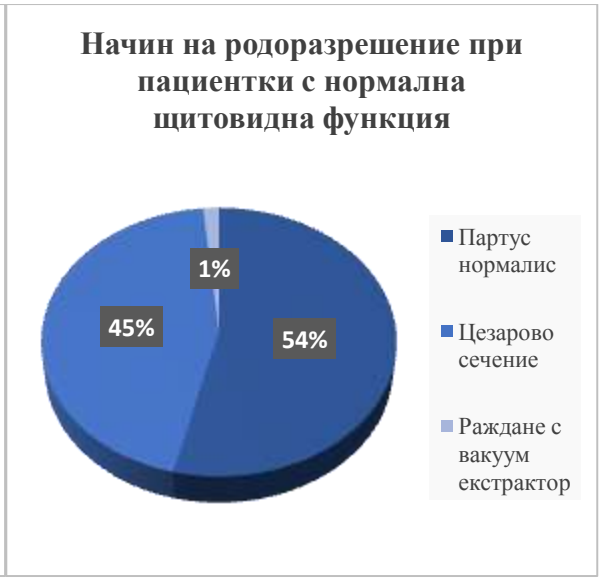
2. Честотата на предтерминни раждания е по-висока при пациентките с хипотиреоидизъм

V.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 хипотиреоидизъм*



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

V.4.3.1 Цезарово сечение

Като сравнихме резултатите установихме значително по-висока честота на оперативно абдоминално родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм – **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.

V.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 па-

циентки, 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 (Фиг.13).

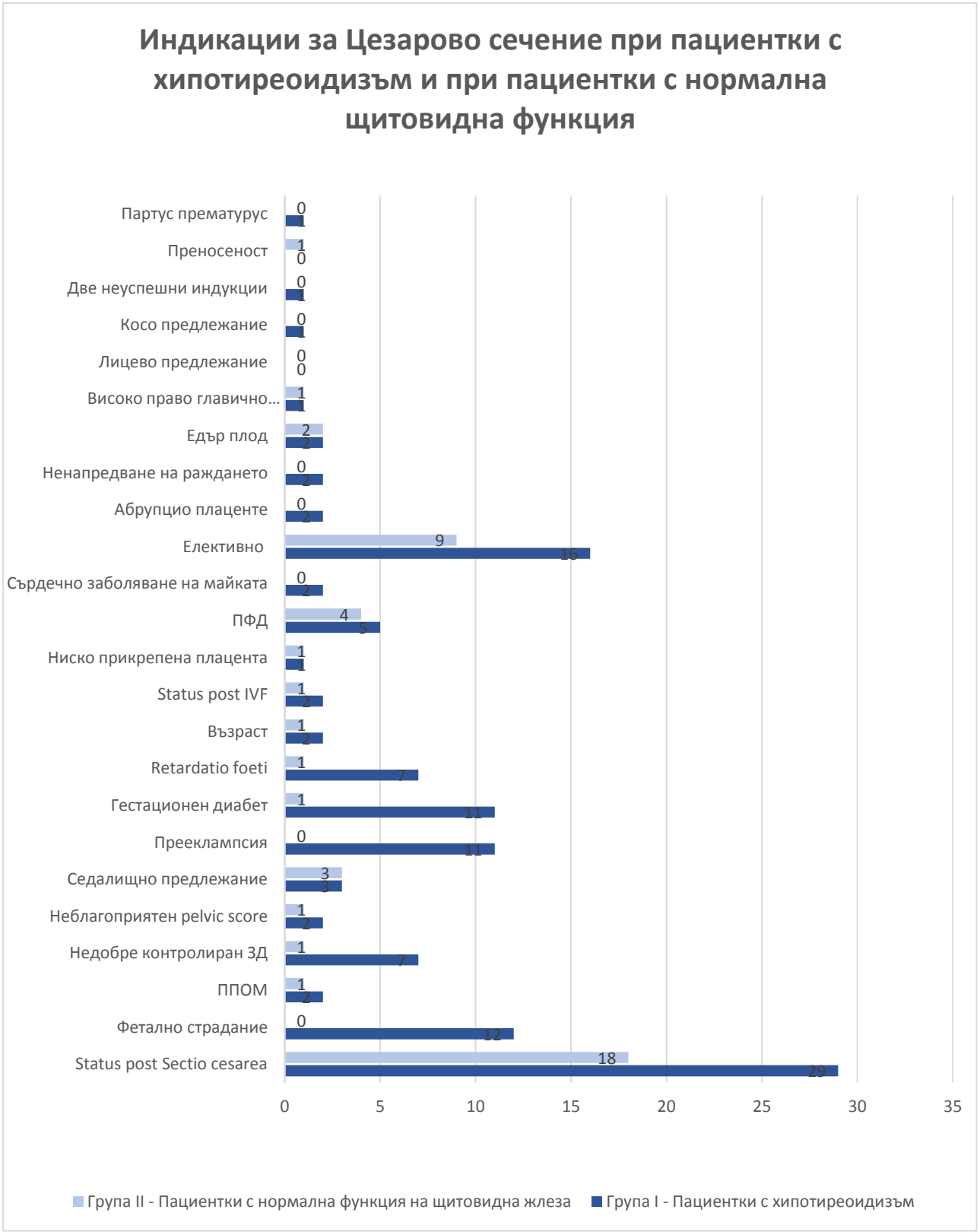
V.4.3.1.1.1 ПФД при хипотиреоидизъм

Както споменахме в литературния обзор някои автори описват 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.

Табл. 42 ПФД като причина за секцио при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

ПФД		**Група**			**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли			
Не	N	190	126		316	1,000
	%	97,4%	96,9%		97,2%	
Да	N	5	4		9	
	%	2,6%	3,1%		2,8%	
Общо	N	195	130		325	
	%	100,0%	100,0%		100,0%	

Фиг.13 Индикации за Цезарово сечение при пациентки с хипотиреоидизъм и при пациентки с нормална щитовидна функция



V.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.

V.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.

Табл. 43 Преминаване към цезарово сечение в хода на нормално вагинално родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Преминаване към цезарово сечение в хода на нормално вагинално родоразрешение		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	170	122	292	0,051
	%	87,2%	93,8%	89,8%	
Да	N	25	8	33	
	%	12,8%	6,2%	10,2%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

Табл. 44 Седалищно предлежание като причина за цезарово сечение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Седалищно предлежание		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	190	127	317	0,884
	%	97,4%	97,7%	97,5%	
Да	N	5	3	8	
	%	2,6%	2,3%	2,5%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

V.3.3.1.1.4 Седалищно предлежание при хипотиреоидизъм. 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 образувание*. 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 хипотиреоидизъм 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 хипотиреоидизъм 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 хипотиреоидизъм. 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 хипотиреоидизъм). Също така през последните години акушер-гинеколозите по-лесно предприемат оперативно родоразрешение с профилактичен характер при преждевременно раждане, седалищно предлежание и други. Причините за това могат да са: специфично протичаща бременност, невъзможността за водене на раждане по вагинален път, важни промени в таза. 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 [145]. 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 хипотиреоидизъм.

V.4.3.2. Вагинално раждане

V.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.

Табл. 45 Сравнение честотата на нормално раждане с партус кум вакуум екстрактор при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Начин на родоразрешение		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Партус нормалис	N	59	70	129	0,185
	%	92,2%	97,2%	94,9%	
Партус кум вакуум екстрактор	N	5	2	7	
	%	7,8%	2,8%	5,1%	
Общо	N	64	72	136	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 46 Индикации за партус кум вакуум екстрактор при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Индикации за налагане на вакум екстрактор		**Група**		**Общо**
		Пациенти	Контроли	
Не	N	190	128	318
	%	97,4%	98,5%	97,8%
Фетално страдание	N	4	0	4
	%	2,1%	0,0%	1,2%
Неефективни напъни	N	1	1	2
	%	,5%	,8%	,6%
Задържане на главата в една плоскост	N	0	1	1
	%	0,0%	0,8%	0,3%
Общо	N	195	130	325
	%	100,0%	100,0%	100,0%

И в двете групи няма раждане 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) [25,150]. 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 [150].

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.

V.4.3.2. Усложнения в хода на раждането

V.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 хипотиреоизидъм 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. върху 904 бременни, които намират асоциация със субклиничния хипотиреоидизъм и хипотироксинемията при иначе здрави пациентки с нисък риск за усложнения на бременността и раждането; и мета-анализ на Chan et al., които установяват значително увеличен риск от абрупцио отново при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм. В нашето проучване и двете пациентки, при които се е отлепила преждевременно плацентата, са със субклиничен хипотиреоидизъм [27,31].

V.4.3.2.2 Спешно или планово родоразрешение

Изследвахме още един показател, който бива отбелязван при предприемане на родоразрешение – спешно или планово. 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.

Табл. 47 Начин на родоразрешение – планово или спешно при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция в зависимот от TAT и MAT

			Спешно или планово родоразрешение		**Общо**	**p**
			Спешно родоразрешение	Планово родоразрешение		
Група	Група I	N	34	155	189	<0,001
		%	18,0%	82,0%	100,0%	
	Група II	N	3	127	130	
		%	2,3%	97,7%	100,0%	
TAT	<=116	N	22	96	118	0,128
		%	18,6%	81,4%	100,0%	
	>116	N	3	34	37	
		%	8,1%	91,9%	100,0%	
MAT	<=34	N	13	64	77	0,773
		%	16,9%	83,1%	100,0%	
	>34	N	12	67	79	
		%	15,2%	84,8%	100,0%	

V.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 плацента, субатония/атония на матката; общата кръвозагуба свързана с раждането и върху честотата на най-честите усложнения в послеродов период.

V.5.1. Усложнения в плацентарния период

Анализирахме влиянието на хипотиреоидизма върху следните усложнения на плацентарния и ранен послеродов период – задържане на плацентата, оперативни интервенции в трети период, задържани плацентарни части, субатония/атония на

матката, средна кръвозагуба, честота на голяма кръвозагуба при раждане. 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.

V.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 MAT; TAT и MAT заедно, но не установихме корелация.

Табл. 48 Честота на усложнения в плацентарния период при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Усложнения на плацентарния период		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	188	128	316	0,324
	%	96,4%	98,5%	97,2%	
Да	N	7	2	9	
	%	3,6%	1,5%	2,8%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

Табл. 49 Честота на оперативни интервенции в плацентарния период при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Оперативни интервенции в плацентарния период		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	188	128	316	0,324
	%	96,4%	98,5%	97,2%	
Мануална екстракция на плацента	N	7	2	9	
	%	3,6%	1,5%	2,8%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

V.5.1.3 Атония на матката

По отношение на едно от тежките усложнения на раждането, имахме 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.

Табл. 50 Честота на атония на матката при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Атония утери		**Група**		**Общо**
		Пациенти	Контроли	
Не	N	194	130	324
	%	99,5%	100,0%	99,6%
Да	N	1	0	1
	%	0,5%	0,0%	,4%
Общо	N	195	130	260
	%	100,0%	100,0%	100,0%

V.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 71,39 мл и 30,17 мл и малко по-ниска кръвозагуба при партус кум вакуум екстрактор – средно с 30 мл.

Табл. 51 Средна перипартална кръвозагуба според начина на родоразрешение – партус нормалис, цекцио цезареа и партус кум вакум 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	3000,00
		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

V.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.

Табл. 52 Честота на постпартална хеморагия при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Постпартална хеморагия >500мл.		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	170	128	298	**<0,001**
	%	87,2%	98,5%	91,7%	
Да	N	25	2	27	
	%	12,8%	1,5%	8,3%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

V.5.1.6 След като установихме разлика в показателя постпартална хеморагия при раждането в двете групи, решихме да анализираме и броят **кръвопреливания** след раждането. В Първата група намерихме 5 пациентки (2,6%), при които се е наложило кръвопреливане, на една от тях 5 сака – еритроцитен концентрат и кръвна плазма; Във втората група не са правени кръвопреливания. Резултатите звучат логични на фона на предходните.

Табл. 53 Честота на кръвопреливане при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Кръвопреливане		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	190	130	320	0,162
	%	97,4%	100,0%	98,5%	
Да	N	5	0	5	
	%	2,6%	0,0%	1,5%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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 >30мин. 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 3000мл.

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% [112]. Най-честите причини са атония или субатония на матката, задържана плацента, задържани плацентарни части, инверзия на матката, разкъсвания на мек родилен канал, коагулопатии. Най-честата причина за екстремно големи кръвозагуби е субатония/атония на матката и нарушенията в прикрепянето на плацентата. 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 (>1000 мл)) 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

V.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.

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 оеднаквяване на начина на родоразрешение, в групата със заболяване ще имаме по-голям престой. В България съществуват Клинични пътеки, по които пациенките постъпват за родоразрешение и те съдържат определен задължителен минимален брой леглодни – 5 за цезарово сечение, 3 за естествено раждане. Това има основна роля при определяне на престоя – всички пациентки са престояли минималния задължителен брой леглодни, а само при нужда той е бил одължен.

Табл. 54 Среден болничен престой при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Начин на родоразрешение	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Престой след раждане в болницата	Партус нормалис	Пациенти	59	3,44	1,13	3,00	9,00	0,017
		Контроли	70	3,09	0,41	3,00	5,00	
	Секцио цезареа	Пациенти	131	5,01	0,29	3,00	7,00	0,066
		Контроли	58	4,90	0,45	3,00	5,00	

V.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 автоимунно

заболяване. Щитовидните хромони 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. Хипотиреодизмът като цяло се свързва със забавено зарастване на раните следствие от намалена метаболитна активност във фибробластите, като процесът се простира от възпалителната до пролиферативната фаза [102].

V.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 прееклампсия, интраутеринна ретардация, мъртъв плод, срок и начин на родоразрешение.

Изследвахме честотата на прееклампсия в така създадените групи и установихме двойно по-голяма честота на прееклампсия 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.

Табл. 55 Честота на преeклампсия при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция, разпределени и спрямо вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ

Група	**Преeклампсия**		**Концепция**		**Общо**	**p**
			спонтанна	АРТ		
Пациенти	Не	N	157	15	172	0,188
		%	89,2%	78,9%	88,2%	
	Да	N	19	4	23	
		%	10,8%	21,1%	11,8%	
Контроли	Не	N	128	2	130	n/a
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

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.

Табл. 56 Честота на интраутеринна ретардация при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция, разпределени и спрямо вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ

Група	**Интраутеринна ретардация**		**Концепция**		**Общо**	**p**
			спонтанна	АРТ		
Пациенти	Не	N	150	14	164	0,062
		%	88,8%	73,7%	87,2%	
	Да	N	19	5	24	
		%	11,2%	26,3%	12,8%	
Контроли	Не	N	126	2	128	0,859
		%	98,4%	100,0%	98,5%	
	Да	N	2	0	2	
		%	1,6%	0,0%	1,5%	

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).

Табл. 57 Честота на мъртъв плод при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция, разпределени и спрямо вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ

Група	**Мъртъв плод**		**Концепция**		**Общо**	**p**
			спонтанна	АРТ		
Пациенти	Не	N	173	18	191	0,299
		%	98,3%	94,7%	97,9%	
	Да	N	3	1	4	
		%	1,7%	5,3%	2,1%	
Контроли	Не	N	128	2	130	n/a
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

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.

Табл. 58 Срок на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция, разпределени и спрямо вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ

Показател	**Концепция**	**Група**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
Срок на родоразрешение в дни	спонтанна	Пациенти	170	264,58	17,73	176	323	<0,001
		Контроли	128	272,30	7,80	241	294	
	АРТ	Пациенти	19	252,95	22,36	200	280	n/a
		Контроли	2	267,50	3,53	265	270	

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%.

Табл. 59 Начин на родоразрешение при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция, разпределени и спрямо вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ

Група	**Начин на родоразрешение**		**Концепция**		**Общо**	**p**
			спонтанна	АРТ		
Пациенти	Партус нормалис	N	58	1	59	0,039
		%	33,0%	5,3%	30,3%	
	Секцио цезареа	N	114	17	131	
		%	64,8%	89,5%	67,2%	
	Партус кум вакуум екстрактор	N	4	1	5	
		%	2,3%	5,3%	2,6%	
Контроли	Партус нормалис	N	69	1	70	0,975
		%	53,9%	50,0%	53,8%	
	Секцио цезареа	N	57	1	58	
		%	44,5%	50,0%	44,6%	
	Партус кум вакуум екстрактор	N	2	0	2	
		%	1,6%	0,0%	1,5%	

При всички пациетки, при които е установено състоянието хипотиреоидизъм веднага е започната терапия с Еутирокс и е контролирана през 30 дни от ендокринолог. Изследвахме дали има тенденция за увеличение дозата на медикамента през II и III триместър на бременността и установихме по-скоро обратна връзка; Процентът на увеличение на дозата при спонтанни бременности и във втори и в трети триместър е по-висок – 70,0% и 28,2%, отколкото при бременностите, настъпили след АРТ – съответно 52,6% и 15,7%.

Табл. 60 Промени в терапията при пациентките с хипотиреоидизъм в зависимост от вида на концепцията – спонаттно забременяване или АРТ през II и III триместър

Промяна			**Концепция**		**Общо**	**p**
			спонтанна	АРТ		
Еутирокс II триместър	Без промяна	N	44	9	53	0,114
		%	25,9%	47,4%	28,0%	
	Нараства	N	119	10	129	
		%	70,0%	52,6%	68,3%	
	Намалява	N	7	0	7	
		%	4,1%	0,0%	3,7%	
Еутирокс III триместър	Без промяна	N	108	12	120	0,140
		%	63,5%	63,2%	63,5%	
	Нараства	N	48	3	51	
		%	28,2%	15,8%	27,0%	
	Намалява	N	14	4	18	
		%	8,2%	21,1%	9,5%	

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 прееклампсия и цезарово сечение и получихме сходни данни – честота на прееклампсия – 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 [5]. С тази цел сравнихме и честотата на прееклампсия 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 прееклампсия, по-ранен срок на родоразрешение и по-висок процент цезарово сечение.

Сравнихме резултатите ни и с различни международни прочвания 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, ембротрансферна 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 дозата на Еутирокс през втори и трети триместър при пациентките с хипотиреоидизъм при бременност, настъпила след АРТ.

V.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.

V.7.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НОВОРОДЕНИТЕ

V.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. 61.

Табл. 61 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.

V.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. 62. 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. 63 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 новороде-ното	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.

Табл. 64 Зависимост на ръста на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция от стойностите на показателите на щитовидна жлеза през първи триместър

Група		Spearman's rho	ТСХ I триместър	fT4 I триместър	МАТ	ТСХ III триместър
Пациенти	Ръст на ново-роденото	R	0,098	0,136	0,007	-0,036
		p	0,243	0,498	0,937	0,662
		N	143	27	138	153
Контроли	Ръст на ново-роденото	R	0,170	0,214	-0,069	n/a
		p	0,060	0,380	0,686	
		N	123	19	37	2

При преждевременно родените: III подгрупа (n=25)– средният ръст е 43,75 см, а при IV подгрупа (n=3) – 48 см. 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 – 42,61см 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. 65 Ръст на новородените <259 ден от ПРМ, разпределени по пол от бременни с хипотиреоидизъм 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.

Табл. 66 Зависимост на ръста на новородените <259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция от стойностите на показателите на щитовидна жлеза

Група		Spearman's rho	ТСХ I триместър	fT4 I триместър	МАТ	ТСХ III триместър
Пациенти	Ръст на новородено	R	0,354	n/a	-0,273	-0,146
		p	0,137		0,219	0,497
		N	19	3	22	24

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

Табл. 67 Тегло на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм 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. 68 Тегло на новородените <259 ден от ПРМ, разпределени по пол, от бременни с хипотиреоидизъм 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.

Табл. 69 Зависимост на ръста на новородените <259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция от стойностите на показателите на щитовидна жлеза

Група		Spearman's rho	ТСХ I триместър	fT4 I триместър	МАТ	ТСХ III триместър
Пациенти	Тегло на ново-роденото	R	0,370	n/a	-0,312	-0,134
		p	0,119		0,158	0,531
		N	19	3	22	24

V.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 хипотиреоидизма 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. 6)

Табл. 70 Обиколка на главата на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	Пол на новороденото	N	Mean	SD	Min	Max	p
Обиколка на главата на ново-родено	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.

Табл. 71 Зависимост на обиколката на главата на новородените >259 ден от ПРМ от бременни с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция от стойностите на показателите на щитовидна жлеза

Група		Spearman's rho	ТСХ I триместър	fT4 I триместър	МАТ	ТСХ III триместър
Пациенти	Обиколка на главата на новороденото	R	0,052	0,049	2,10*	-0,002
		p	0,532	0,806	0,014	0,983
		N	147	27	137	153
Контроли	Обиколка на главата на новороденото	R	0,067	0,258	0,137	n/a
		p	0,464	0,287	0,418	
		N	123	19	37	2

Обсъждане. Анализа на данните по отношение характеристиките на новородените от майки с хипотиреоидно състояние и такива с нормална щитовидна функция не показа 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 [23]. 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 засисимостта 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 антителата.

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

V.7.2. СЪСТОЯНИЕ НА НОВОРОДЕНИТЕ

V.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 (SD 1,21), докато при новородените от II група е 7,31 (SD 0,54); АПГАР на 5 минута в I група е 8,05 (SD 1,27), съответно във II – 8,65 (SD 0,50) (Таблица№71).

Табл. 72 АПГАР на 1-ва и 5-та минута от раждането при

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.

Табл. 73 Сравнение на АПГАР на 1 и 5 мин в двете групи след изключване на родените <259 ден, пациентки с диабет, прееклампсия, абрупцио, тегло на плода под 2000гр.

АПГАР	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
АПГАР на 1 мин	Пациенти	135	6,87	1,06	0,00	9,00	**<0,001**
	Контроли	125	7,33	0,54	6,00	9,00	
АПГАР на 5 мин	Пациенти	135	8,24	1,20	0,00	10,00	**<0,001**
	Контроли	125	8,67	0,49	7,00	9,00	

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 APGAR на 1ва минута - 6,67 (SD1,21) срещу 7,31 (SD0,54) 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 APGAR score на новороденото [108]. 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, преeклампсия, 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 - APGAR 6,87 (SD1,06) срещу 7,33 (SD0,54) при $p<0,001$. Стойностите на APGAR се припокриват с проучвания, правени в същата болница в предходни години [6], 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 високорискови раждания.

Отчита се малко по-малка разлика в стойностите на APGAR score на 5тата минута - 8,24 (SD1,20) срещу 8,67 (SD0,49) 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. Новородените от пациентките със заболяване на щитовидната жлеза, протичащо с хипотиреодизъм, имат по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането спрямо пациентките без щитовидна патология.

V.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. (Табл. 74)

Табл. 74 Честота на мъртъв плод при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция

Мъртъв плод		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	191	130	321	0,153
	%	97,9%	100,0%	98,8%	
Да	N	4	0	4	
	%	2,1%	0,0%	1,2%	
Общо	N	195	130	325	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

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.

Табл. 75 Честота на мъртъв плод при пациентките с хипотиреоидизъм и с нормална щитовидна функция след изключване случаите с прееклампсия, гестационен и захарен диабет, абрупцио на плацентата и малформации на плода, установени след раждането

Мъртъв плод		**Група**		**Общо**	**p**
		Пациенти	Контроли		
Не	N	173	130	303	0,140
	%	97,7%	100,0%	98,7%	
Да	N	4	0	4	
	%	2,3%	0,0%	1,3%	
Общо	N	177	130	307	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Анализирахме и влиянието на ТСХ в I, II и III триместър, fT4, ТАТ и МАТ върху мъртвораждания, 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 пручване 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 BMI, 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 [6]. Фактически при 2/4 пациентки, родили мъртъв плод, не е установена никаква патология, извън хипотиреоидното заболяване.

Изводи:

1. В нашето проучване хипотиреоидизмът 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.

V.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.

V.8.1. Универсален скрининг за заболявания на щитовидна жлеза

Част от пациентките в дисертацията са били подложени на универсален скрининг от направилия 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. 14 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% (Табл.2).

Табл. 76 Заболяване на щитовидната жлеза, разпределено по диагноза в групата, в която е проведен Универсален скрининг

Заболяване на щитовидната жлеза - Диагноза	**N**	**%**
Тиреоидит на Хашимото	17	44,7
Хипотиреоидизъм	19	50,0
Дифузна струма	1	2,6
Хипертироидизъм	1	2,6
Общо	38	100,0

Американската асоциация промени горните граници за ТСХ през 2017 г. 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.

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

Във втората част на проучването, свързано със скринингa 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. Тъй като в I подгрупа (n=190) са включени и подложените на Универсален скрининг от провеждащия проучването (37 пациентки), решихме да ги изключим, за да проверим как се променят данните при липса на намеса от наша страна; процентът все още остава висок – 44,1%. Хипотетично това са пациентките, които биха могли да бъдат пропуснати при липса на скрининг – близо половината.

Табл. 77 Причина за изследване на щитовидна функция при пациентките с хипотиреоидизъм

Група	Причина за изследване на щитовидната функция	N	%
Пациенти с хипотиреоидизъм, след изключване на скрининг групата	фамилна обремененост	8	5,3
	симптоматика	77	50,7
	профилактично	67	44,1
Пациенти с хипотиреоидизъм	фамилна обремененост	8	4,2
	симптоматика	90	47,4
	профилактично	92	48,4

V.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-рисковата 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-рисковата 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. 78 Пациентки, отговарящи на критериите за Високо-рискови за развитие на заболяване на щитовидната жлеза по време на бременност

Група	Високо-рискова 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

Правейки анализ на критериите за поставяне на пациентката в съответната високо-рискова група установихме, че 58,9% (112/190) от тях покриват 2 и повече критерия, а 28,9% (55/190) покриват поне един критерий.

Табл. 79 Пациентки, отговарящи на критериите за Високо-рискови за развитие на заболяване на щитовидната жлеза по време на бременност – брой критерии, които покриват

Група	**Брой критерии**	**N**	**%**
Пациенти	Не	23	12,1
	Един	55	28,9
	Два и повече	112	58,9
	Общо	190	100,0
Контроли	Не	44	45,4
	Един	39	40,2
	Два и повече	14	14,4
	Общо	97	100,0

В нашето проучване най-често срещащият се критерий е възраст над 30 години – 63,2 (120/190) от пациентките, последван от наличие на друго автоимунно 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-рисковата група и при насочен, а не универсален скрининг бихме пропуснали 23,4% (15/69) от тях.

Табл. 80 Критериите за Високо-рискови пациентки за развитие на заболяване на щитовидната жлеза по време на бременност - разпределение

Критерии	**Пациенти**		**Контроли**	
	N	%	N	%
Критерий - автоимунно заболяване	68	35,8	0	0
Критерий - възраст	120	63,2	44	45,4
Критерий - концепция	18	9,5	2	2,1
Критерий - паритет	8	4,2	5	5,2
Критерий - аборт	59	31,1	10	10,3
Критерий - BMI	7	3,7	2	2,1
Критерий - Фамилност	53	27,9	4	4,1

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. Обобщено като изследвания при високорисковите пациентки БДЕ препоръчва: TSH и FT4 преди или в първия триместър на бременността, TPOAb, Ехография на щитовидна жлеза [76,164].

Един от основните въпроси, който възниква е за Йодния статус на бременните в България. Както споменахме и в литературния обзор, единственото проучване, проведено в страната показва, че 41,1% от изследваните бременни са с недостиг и въпреки множеството Европейски проучвания, повечето регионални за всяка страна докладват йоден дефицит. На базата на това Velasco изтъкват нуждата за универсален скрининг в Европа, като взимат предвид, че повечето страни на континента са с йоден дефицит, за разлика от Америка. Отчитаме като недостатък на проучването ни липсата на изследване на йодния статус на пациентките.

Сравнихме резултатите ни с тези от двете най-мащабни международни изследвания по отношение на скрининга на бременните, на базата на които излизат съответно и първите Препоръки на асоциациите (26 408 пациентки, като Negro et al. сравнява универсалния с насочен скрининг, а Lazarus et al. универсалния с липсата на скрининг). 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. заключва, че универсалният скрининг с голяма вероятност е ефективен, но не може да прецени дали това би имало отражение върху здравето на майката и плода [107]. Важно е да отбележим, че и при двете проучвания горната граница на ТСХ за Първи триместър отговаря на нашата – 2,5 mIU/l. Получените от нас резултати също показват по-голяма честота на откриване на пациентки с хипотиреоидизъм при универсален скрининг, но в значително по-големи проценти. Ferreira et al. през 2020г. публикува интересен литературен обзор за периода 2017-2020 г., обхващащ 15 публикации, на общо 393 статии, включващи Препоръки, мета-анализи на 5758 пациентки, както и контролирани проучвания. 9 от разглежданите публикации предлагат въвеждането на

универсален скрининг по време на бременност. Сумарно аргументите в полза и против въвеждането му са сходни с тези, обсъде в литературния обзор, но общото заключение е за въвеждане на Универсален скрининг по време на бременнос.

Подобно на нашето проучване провеждат Horacek et al. в Полша и докладват по-високи проценти на заболеваемост – 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 ендокринолозите препоръчва измерване на ТСХ или преди забременяване или в 4-8 г.с. при всички полски жени [57]. Испанската асоциация по акушерство и гинекология на свой ред препоръча универсален скрининг с изследване на ТСХ до 10 г.с. [79].

От страните, близки до България – Румъния няма въведени национални препоръки за лечение на хипотиреоидизъм, нито са изработени такива от националните им асоциации за следване на някоя от международните препоръки.

Не малък процент от страните в Европа, особено по-близките до България, тепърва започват изработването на популационни референтни стойности за всеки триместър от бременността и не провеждат национално регламентирани скрининг програми. Същевременно голямо проучване сред Европейските ендокринолози показва, че 42% от тях изследват всички бременни, а 43% провеждат насочен скрининг [148]. Важно е да отбележим, че във втората част на нашето проучване голям процент от пациентките - 12,5% (36/287), които са били подложени на профилактично изследване, то е осъществено по програма на допълнително здравно застраховане като част от профилактични годишни прегледи. Този тип програми всъщност осъществяват един вид универсален скрининг на жените в репродуктивна възраст.

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 лесно – в локална лаборатория или медицинско заведение чрез взимане на венозна кръв. Повечето лаборатории в България нямат определени референтни стойности за бременните в популяцията, 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 бременостите 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.15 Модел за ранно откриване на бременни пациентки със заболяване на щитовидната жлеза

При стойности на ТСХ в границите на приетите за България и Европа референтни стойности (ТСХ<2,5mIU/L), не се налагат допълнителни изследвания. При стойности на ТСХ 2,5-4mIU/L, се препоръчва изследване на fT4 за определяне на клиничен и субклиничен хипотиреоидизъм, както и по преценка на TAT, MAT, TRAb. Пациентките с тези стойности на ТСХ се насочват за ендокринологична консултация и препоръка за терапия с Левотироксин. При стойности на ТСХ>4mIU/L отново се препоръчва изследване на fT4, TAT, MAT, TRAb, консултация с ендокринолог и терапия с Левотироксин. Проследяването на щитовидния статус през време на цялата бременност се осъществява и от ендокринолог.

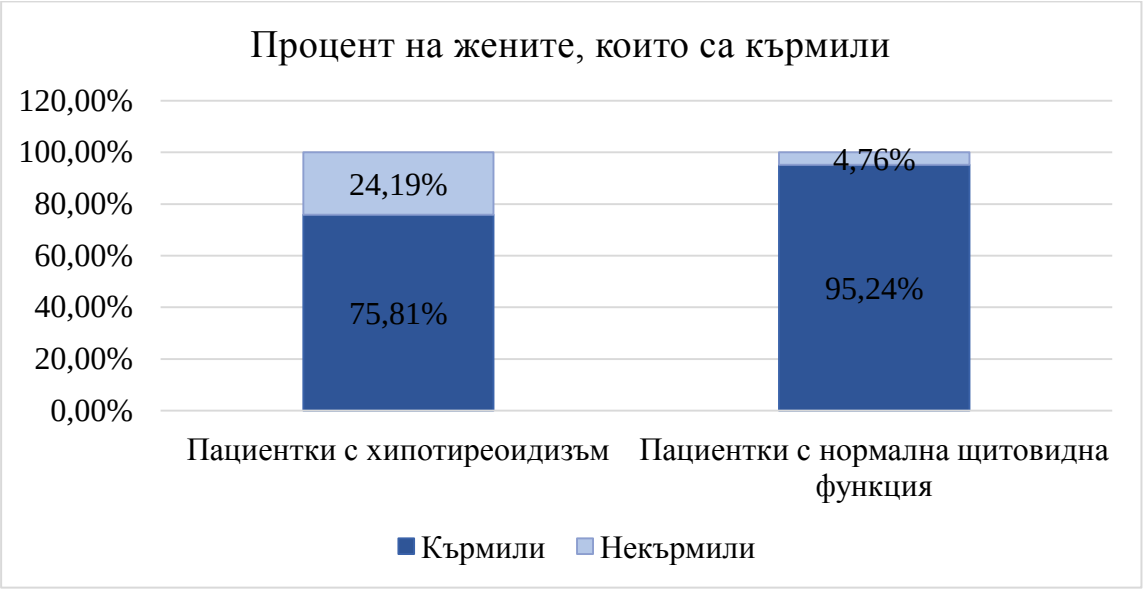
V.9. ЛАКТАЦИЯ

Решихме да анализираме как е протекъл процесът на кърмене и какъв е бил типа на хранене на новороденото, както 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 TCX, fT4, TAT и MAT.



Фиг. 16 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 месеца, а в групата без заболяване – значително по- дълго – 10,20 месеца. Разликата е отново статистически значима – p – 0,021. (Таблица 81)

Табл. 81 Продължителност на лактацията в месеци при жените с хипотиреоидни състояния и с нормална щитовидна функция

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	p
Продължителност на лактацията, когато е спряла сама	Пациенти	124	7,62	8,22	1,00	30,00	0,021
	Контроли	84	10,20	4,13	3,00	18,00	

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 обределящ 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. В друго проучване на майки с хипотироидизъм се установява намаление нивото на метаболитните протеини в кърмата, като се смята, че механизма се дължи на процесите, които регулират метаболизма на карбохидратите, липидите и протеините, които също са под щитовиден контрол. 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 [86]. 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. [163]. 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 [3]. 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. При майките, при които въобще не е осъществено кърмене основните причини са:

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 2 пациентки се дължат пряко на дисфункцията на жлезата – поради високите дози Еутирокс, които се налага да приема пациентката постпартум. Като недостатък на проучването отчитаме и 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

VI. 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-лошия изход за новороденото при хипотиреоидизъм се дължи основно на почестите 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.

VII. 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

VIII. 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 5/28.05.2024г..

IX. КНИГОПИС

1. Карамишева В. Оценка на риска и поведение при предтерминно раждане, 2016, дисертационен труд, 75-76

2. Наредба No32 от 30 Декември 2008 г. за утвърждаване на медицински стандарт “Акушерство и Гинекология”. Държавен Вестник, 3 Декември 2010 г. бр.95

3. Национално проучване на факторите на риска за здравето сред населението в РБългария 2020 г., НЦОЗА

4. Препоръки за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза Българско дружество по ендокринология, София, 2019 г.

5. Славов С. Акушерски проблеми през втората половина на бременността и раждането при едноплодни бременности след Ин витро фертилизация, 2020, дисертационен труд, 71-85

6. Славов С. Акушерски проблеми през втората половина на бременността и раждането при едноплодни бременности след Ин витро фертилизация, 2020, дисертационен труд, 129-132

7. Яначкова. В, Бочев. И, Щерев. А. Тиреоидна дисфункция по време на бременност – определяне на триместър-специфичен референтен интервал за тиреостимулиращ хормон моноцентров анализ. Ендокринология, 2020, 1. 28-32

8. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG 2010 Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynecol 116(2 Pt 1):381–386

9. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. Endocr Pract 2010;16:792-7

10. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The Interplay Between Thyroid Hormones and the Placenta: A Comprehensive Review. Biol Reprod (2020) 102(1):8–17. doi: 10.1093/biolre/ioz182

11. Akdemir N, Bilir C. Thyroid dysfunction in hyperemesis gravidarum: a study in Turkish pregnant women. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2011;12(3):140–143

12. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid (2017) 27:315–89

13. Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. 2000. J Med Screen 7:127–130

14. Alemu A. M. Sc. Et al. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. Int J Reprod BioMed Vol. 14. No 11, 2016. 677-686

15. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient post partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. N Engl J Med (1982) 306:849–52

16. Bath SC. The challenges of harmonising the iodine supply across Europe. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jun;5(6):411-412. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30329-1. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939394

17. Beharier O, Walfisch A, Wainstock T, Szaingurten-Solodkin I, Landau D, Sheiner E. Maternal Hypothyroidism during Pregnancy and the Risk for Infectious Morbidity of the Offspring. Am J Perinatol. 2020 Feb;37(3):291-295

18. Bell GA, Männistö T, Liu A, et al. The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational diabetes risk in a population□based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98:500-506

19. Benaglia L, Busnelli A, Somigliana E, Leonardi M, Vannucchi G, De Leo S, et al. Incidence of Elevation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone During Controlled Ovarian Hyperstimulation for In Vitro Fertilization. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol (2014) 173:53–7

20. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol. 2009 Jun;160(6):985-91

21. Benvenga S, Vigo MT, Metro D, Granese R, Vita R, Le Donne M. Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. Endocrine (2016) 52:120–9

22. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2006; 116(10):2571–9. https://doi.org/10.1172/JCI29812 PMID: 17016550

23. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. Obstet Gynecol. 2003;102(2):232-241

24. Bliddal S, Derakhshan A, Xiao Y, Chen LM, Männistö T, Ashoor G et al (2022 Jul) (2022). Association of thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies with

thyroid function in pregnancy: an individual participant data meta-analysis. Thyroid 32(7):828–840

25. Blumenthal NJ, Eastman CJ, Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism, Journal of Thyroid Research, vol. 2017, Article ID 4601365, 7 pages, 2017

26. Brabant G, Peeters RP, Chan SY, Bernal J, Bouchard P, Salvatore D, et al. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: Are We Too Simplistic? Eur J Endocrinol (2015) 173(1):P1–P11

27. Breathnach, F.M., Donnelly, J., Cooley, S.M. et al. (2013) Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 53, 553–560

28. Borissova, Anna-Maria I.1,2, Ivanova, Lyudmila B.2 , Trifonova, Boyana T.1,2, Dakovska, Lilia N.1 , Mihailova, Eugenia N.1 , Vukov, Mircho I. Urine Iodine Concentration in Pregnant Women from Different Regions of Bulgaria. Journal Endocrinologia volume XXV, 4/2020

29. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et alThe impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016;22:775-790

30. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105:239–245

31. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Mar;82(3):313-26

32. Charoenratana C, Leelapat P, Traisrisilp K, Tongsong T. Maternal iodine insufficiency and adverse pregnancy outcomes. Matern Child Nutr. 2016;12(4):680□687

33. Coolman M, Timmermans S, de Groot CJ, Russcher H, Lindemans J, Hofman A, et al. Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes. Obstetr Gynecol (2012) 119 (6):1190–200. doi: 10.1097/AOG.0b013e318256187f

34. Dash P, Tiwari R, Nayak S, Jena SK, Mangaraj M. Gestational Diabetes Mellitus with autoimmune subclinical hypothyroidism in pregnancy in relation to gravida. J Family Med Prim Care. 2022 May;11(5):1765-1770

35. De Geyter C, Matt L, De Geyter I, Moffat R, Meier C. In infertile women with subclinical hypothyroidism, with or without thyroid peroxidase antibodies, serum TSH during

pregnancy follows preconception values and thyroid hormones remain stable. Hum Reprod Open. 2023 Oct 9;2023(4):hoad038

36. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017 May;210(5):315-323

37. Di Bari F, Granese R, Le Donne M, Vita R and Benvenga S (2017) Autoimmune Abnormalities of Postpartum Thyroid Diseases. Front. Endocrinol. 8:166.

38. Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. Am J Physiol. (1980) 239:377–81. 10.1152/ajpregu.1980.239.5.R377

39. Dong, Allan C. et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility, Volume 113, Issue 3, 587 - 600.e1

40. Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologist, Asia and Oceania ThyroidAssociation; American Thyroid Association; European Thyroid Association; Latin American ThyroidAssociation. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum; an Endocrine Society Clinical Practise Guideline. Thyroid 17, 2007: 1159-1167

41. Eshkoli T, Wainstock T, Sheiner E, Beharier O, Fraenkel M, Walfisch A. Maternal Hypothyroidism during Pregnancy and the Risk of Pediatric Endocrine Morbidity in the Offspring. Am J Perinatol. 2019 Jul;36(9):975-980

42. Fatima SS, Rehman R, Butt Z, Asif Tauni M, Fatima Munim T, Chaudhry B, et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016

43. Ferreira Lima J, Gomes M, Príncipe RM. Controversial Screening for Thyroid Dysfunction in Preconception and Pregnancy: An Evidence-Based Review. J Fam Reprod Health 2020; 14(4): 209-20

44. Fetene D M, Betts K S, Alati R. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. European Journal of Endocrinology. 2017. 177:5. 261-273

45. Furnica, R.M.; Gruson, D.; Lazarus, J.H.; Maiter, D.; Bernard, P.; Daumerie, C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia:Adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. Clin. Endocrinol. 2017, 86, 576–583

46. Gameil, M.A., Marzouk, R.E., Elsebaie, A.H. et al. Influence of thyroid autoimmunity at various clinical stages of hypothyroidism on the risk of miscarriage before 20 weeks of gestation. Hormones 22, 587–593 (2023)

47. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Apr;55(2):171-5

48. Gudbjörnsson B, Karlsson-Parra A, Karlsson E, Hällgren R, Kämpe O. Clinical and laboratory features of Sjögren's syndrome in young women with previous postpartum thyroiditis. J Rheumatol (1994) 21:215–9

49. Gutie´rrez-Vega S, Armella A, Mennickent D, Loyola M, Covarrubias A, Ortega-Contreras B, et al. (2020) High levels of maternal total triiodothyronine, and low levels of fetal free Lthyroxine and total tri-iodothyronine, are associated with altered deiodinase expression and activity in placenta with gestational diabetes mellitus. PloS ONE 15(11): e0242743

50. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein PS, D'Alton ME; First- and Second-Trimester Risk of Aneuploidy (FaSTER) Research Consortium 2010 Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. Obstet Gynecol 116:58–62

51. Haddow J E et al. Free Thyroxine During Early Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes. PLOS ONE 11(2): e0149065

52. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999 Aug 19;341(8):549-55

53. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. J Thyroid Res. 2011;2011:439463

54. Hammond KR, Cataldo NA, Hubbard JA, Malizia BA, Steinkampf MP. Gestational Hypothyroidism: Development of Mild Hypothyroidism in Early Pregnancy in Previously Euthyroid Women. Fertil Sterility (2015) 103 (6):1532–6

55. Hertoghe, E. De L~influence des produits thyrodens sur]es organs genitaux et thoraciques ehex]a femme. Bull. Acad. Med. Belg., 10: 381-391. 1896

56. Hess SY, Zimmermann MB. The effect of micronutrient deficiencies on iodine nutrition and thyroid metabolism. Int J Vitam Nutr Res. (2004) 74:103–15. 10.1024/0300-9831.74.2.103

57. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(3):1384–8

58. Hubalewska-Dydejczyk, Trofimiuk-Müldner M. The development of guidelines for management of thyroid diseases in pregnancy – current status. Thyroid Res. (2015) 8:A11

59. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, Wang S, Zhang Y. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Mar;144(3):239-247

60. Jiri Horacek, Sylvie Spitalnikova, Blanka Dlabalova, Eva Malirova, Jaroslav Vizda, Ioannis Svilias, Jitka Cepkova, Catherine Mc Grath, Jaroslav Maly, Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding, European Journal of Endocrinology, Volume 163, Issue 4, Oct 2010, Pages 645–650

61. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of Excess Iodine Intake on Thyroid Diseases in Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analyses Including Observational Studies. PloS One (2017) 12(3):e0173722

62. Kattah A and Garovic VD. Subclinica hypothyreoidism and gestational hypertension: causal or coincidence? J Am Soc Hypertens 2016; 10: 688-690

63. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. Gynecolog Endocrinol. 2008; 24:649-655

64. Kim CH, Ahn IW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization outcomes in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2011; 95. 1650-4

65. Kiprov DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR 1996 The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. Am J Reprod Immunol 36:228–234

66. Konstantakou P, Chalarakis N, Valsamakis G, Sakkas EG, Vousoura E, Gryparis A, Sakkas GE, Papadimitriou G, Zervas I, Mastorakos G. Associations of Thyroid Hormones Profile During Normal Pregnancy and Postpartum With Anxiety, Depression, and

Obsessive/Compulsive Disorder Scores in Euthyroid Women. Front Neurosci. 2021 Aug 4;15:663348.

67. Kooistra, L.; Kuppens, S.M.; Hasaart, T.H.; Vader, H.L.;Wijnen, H.A.; Oei, S.G.; Pop, V.J. High thyrotrophin levels at end term increase the risk of breech presentation. Clin. Endocrinol. 2010, 73, 661–665

68. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2017 Oct;13(10):610-622

69. Kramer, M., C. Berg, H. Abenhaim, M. Dahhou, J. Rouleau, A. Mehrabadi, K. Joseph.: Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013 Jul 16. pii: S0002-9378(13)00739-4

70. Kuppens, S.M.; Kooistra, L.; Wijnen, H.A.; Crawford, S.; Vader, H.L.; Hasaart, T.H.; Oei, S.G.; Pop, V.J. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. Clin. Endocrinol. 2010, 72, 820–824

71. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital hipotiroidizm. In: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan dönemi endokrin hasta- lıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.p.449-72

72. Kurtoğlu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. Türk Pediatri Ars. 2017;52:1–9

73. Lai H, Zhan Z-Y, Liu H. Association between thyroid hormone parameters during early pregnancy and gestational hypertension: a prospective cohort study. Journal of International Medical Research. February 2020

74. Laron-Kenet T, Silbergeld A, Lilos P, Laron Z. Neonates of hypothyroid mothers have a below-normal head circumference. Isr Med Assoc J. 2019;21(8):568)

75. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. Version 2. Eur Thyroid J. 2012; 1(4):232–242

76. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014 Jun;3(2):76-94

77. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. Br J Gen Pract (1997) 47:305–8

78. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. Thyroid (1999) 9:685–9

79. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;366:493-501

80. Lecorguillé M, Léger J, Forhan A, Cheminat M, Dufourg MN, Heude B, Charles MA. Pregnancy outcomes in women with preexisting thyroid diseases: a French cohort study. J Dev Orig Health Dis. 2021 Oct;12(5):704-713. doi: 10.1017/S2040174420001051. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33300489

81. Leung AS et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. 1993. Obstet Gynecol 81:349–353

82. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. J Trace Elem Med Biol. 2012 Jun;26(2-3):137-40. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.03.004. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658718; PMCID: PMC3990259

83. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):672-83

84. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W, Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 73–79

85. Li MF, Ma L, Feng QM, et al. Effects of Maternal Subclinical Hypothyroidism in Early Pregnancy Diagnosed by Different Criteria on Adverse Perinatal Outcomes in Chinese Women With Negative TPOAb. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 580380

86. Lopes FO, Soares FVM, Silva DA, Moreira MEL. Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2020;42(11):752-8

87. Mallawa Kankanamalage O, Zhou Q and Li X (2021) Understanding the Pathogenesis of Gestational Hypothyroidism. Front. Endocrinol. 12:653407

88. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(7):2725-2733

89. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 94:772–779

90. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016 Apr;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26837268; PMCID: PMC4827301

91. Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP. Longterm follow up of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. Arthritis Rheum 2002; 46: 2377-83

92. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. Acta Endocrinol (Copenh). 1991; 125(1):58–66

93. McGowan S, Jones J, Brown A, Scottish Down Syndrome Thyroid Screening Gropu. Capillary TSH screening programe for Down`s syndrome in Scotland, 1997-2009. Arch Dis Child 2011; 96: 1113-7

94. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, et al. Follicular fluid thyroid auto-antibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcomes. PLoS One. 2018; 13:e0206652

95. Medici M, Korevaar TI, SCHalekamp-Timmermans S, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E2591-E2598

96. Menotti S, Mura C, Raia S, Bergianti L, De Carolis S, Romeo DM, Rota CA, Pontecorvi A. Overt hypothyroidism in pregnancy and language development in offspring: is there an association? J Endocrinol Invest. 2024 Sep;47(9):2201-2212

97. Mintziori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. Thyroid Function and IVF Outcome: When to Investigate and When to Intervene? Curr Opin Obstetr Gynecol (2016) 28(3):191–7

98. Morchiladze N, Tkeshelashvili B, Gagua T, Gagua D. Prognostic risk of obsteric and perinatal complications in pregnant women with thyroid dysfunction. Georgian Med News. (2017) 264:21–5.

99. Nasirkandy M P et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta – analysis. Int J Reprod BioMed Vol. 15. No 9, 2017. 543-552

100. Natori J, Shimizu K, Nagahama M, Tanaka S. The influence of hypothyroidism on wound healing. An experimental study. Nihon Ika Daigaku Zasshi. 1999;66:176–180)

101. Nazarpour S. et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. Iran J Report Med Vol. 13. No7. 2015. 387-396

102. Negro R. Levothyroxine before conception in women with thyroid antibodies: a step forward in the management of thyroid disease in pregnancy. Thyroid Research. 2019. 12:5

103. Negro R. Outcomes in pregnant patients with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a critical appraisal of recent randomized controlled trials Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 21(8):1387–1391

104. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H et al (2006) Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 91(7):2587–2591

105. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2007 The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab 92:1263–1268

106. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2011 Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab 96:E920–E924

107. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, et al. (2010) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95: 1699-1707

108. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ 2018 Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status. Reprod Toxicol 78:97–101

109. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. Gynecol Endocrinol. 2015; 31(10): 792–795

110. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-fernandez JB, Maruo T. Potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5213–5221.

111. Ong GS, Hadlow NC, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. 2014. Does the thyroid-stimulating hormone measured concurrently with first trimester biochemical screening tests predict adverse pregnancy outcomes occurring after 20 weeks gestation? J Clin Endocrinol Metab 99:E2668–E2672

112. Özon et al. Neonatal effect of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S209-S223

113. Panesar, N. S., Li, C. and Rogers, M. S. (2001), Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 80: 519-524

114. Peitsidis, P.; Vrachnis, N. Delivering into the Mounting Evidence of a Probable Link between Maternal Hypothyroidism and Breech Presentation at Term: What DoWe Know until Now? J. Clin. Med. 2021, 10, 1120.

115. Peng S, Li C, Xie X, Zhang X, Wang D, Lu X, et al. Divergence of Iodine and Thyroid Hormones in the Fetal and Maternal Parts of Human-Term Placenta. Biol Trace Element Res (2019) 195(1):1–12

116. Perillat-Menegaux, F.; Clavel, J.; Auclerc, M.F.; Baruchel, A.; Leverger, G.; Nelken, B.; Philippe, N.; Sommelet, D.; Vilmer, E.; Hémon, D. Family history of autoimmune thyroid disease and childhood acute leukemia. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003, 12, 60–63

117. Pinto, S., Croce, L., Carlier, L. et al. Thyroid dysfunction during gestation and gestational diabetes mellitus: a complex relationship. J Endocrinol Invest 46, 1737–1759 (2023)

118. Pop, V.J.; Brouwers, E.P.; Wijnen, H.; Oei, G.; Essed, G.G.; Vader, H.L. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation: A risk factor of breech presentation? BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 2004, 111, 925–930

119. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol. 2007; 66:309-321

120. Poppe K, Autin C, Veltri F, et al. Thyroid autoimmunity and ICSI pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:1755-1766

121. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z et al (2012)Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 150: 751-755

122. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013) Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril.,2012 99(1):63.

123. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. Hormone research in Paediatrics. 2018;90:73-81

124. Quintino-Moro A, Zantut Wittmann DE, Tambascia M, et al. Hight prevalence of infertility among women with Graves disease and Hashimotos thyroiditis. Int J Endocrinol. 2014;Article ID 982705, 6 pages, 2014

125. Ramtahal R, Dhanoo A. Subclinical hypothyroidism causing hypertension in pregnancy, Journal of the American Society of Hypertension, 2016; Vol 10, 9:691-693

126. Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, et al. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(7): 2447–2456

127. Rebagliato M, Murcia M, Espada M,Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque

128. J, et al. Iodine Intake and Maternal Thyroid Function During Pregnancy. Epidemiology (2010) 21(3):62–9

129. Rosen G, Lavie A, Yackobovitch-Gavan M, Almashanu S, Priel M, Many A, Lebenthal Y, Brener A. Congenital Hypothyroidism Can Dictate the Mode of Delivery and Intra-Labor Medication Usage. Thyroid. 2021 Dec;31(12):1878-1885

130. Russel E. J., Fawcett J. M., Mazmanian D. (2013). Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. J. Clin. Psychiatr. 74 377–385. 10.4088/JCP.12r07917

131. Safarian K G, Gzgzyan M A, Lyailya D K et al. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature. Gynecological endocrinology, 2019, VOL. 35, NO. S1, 56-59

132. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. Arch Gynecol Obstet. (2010) 281:215–20. 10.1007/s00404-009-1105-1

133. Salehidobakhshari, M.; Bamforth, F.; Burstyn, I. Maternal thyroid hormones in early pregnancy and risk of breech presentation. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010, 32, 948–955

134. Seppälä, L.K.; Madanat-Harjuoja, L.-M.; Leinonen, M.K.;Lääperi, M.; Vettenranta, K. MaternalThyroid Disease and the Risk of Childhood Cancer in the Offspring. Cancers 2021, 13, 5409

135. Sert UY, Buyuk GN, Engin-Ustun Y, Ozgu-Erdinc AS. Is there any relationship between thyroid function abnormalities, thyroid antibodies and development of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women?. Medeni Med J. 2020;35:195-201

136. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Maternal thyroid dysfunction affects placental profile of inflammatory mediators and the intrauterine trophoblast migration kinetics. Reproduction 2014; 147:803–816

137. Singh S, Sandhu S. Thyroid Disease and Pregnancy. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30860720

138. Smith A. et al. Thyroid disorder in pregnancy and postpartum. Australian Prescriber Vol 40. No 6, 2017214-9

139. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab (2012) 97:334–42

140. Stagnaro-Green A, Allan Dong, Mary D. Stephenson, Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 34, Issue 4, 2020, 101320

141. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE 2000 Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. Fertil Steril 73:536–540

142. Taylor P. et al. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. Front. Endocrinal. 2018. 9:626

143. Toijonen, A.E.; Heinonen, S.T.; Gissler, M.V.M.; Macharey, G. A comparison of risk factors for breech presentation in preterm and term labor: A nationwide, population-based case-control study. Arch. Gynecol. Obstet. 2020, 301, 393–403

144. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, Chen L, Taylor P, Mosso L, Oken E, Suvanto E, Itoh S, Kishi R, Bassols J, Auvinen J, López-Bermejo A, Brown SJ, Boucai L, Hisada A, Yoshinaga J, Shilova E, Grineva EN, Vrijkotte TGM, Sunyer J, Jiménez-Zabala A, Riaño-Galan I, Lopez-Espinosa MJ, Prokop LJ, Singh Ospina N, Brito JP, Rodriguez-Gutierrez R, Alexander EK, Chaker L, Pearce EN, Peeters RP, Feldt-Rasmussen U, Guxens M, Chatzi L, Delles C, Roeters van Lennep JE, Pop VJM, Lu X, Walsh JP, Nelson SM, Korevaar TIM, Maraka S. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Apr;10(4):243-252

145. Tudosa R. et al. Maternal and fetal complications of the hypothyroidism-related pregnancy. Medica 2010.Nr.2

146. Uribe RM, Zacarias M, Corkidi G, et al. 17-Beta –oestradiol indirectly inhibits TRH expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of female rats and blunts thyroid axis response to cold exposure. J Neuroendocrinol . 2009,21:439-448

147. van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J.A. et al. (2011) Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Human Reproduction Update, 17, 605–619

148. van der Haar F. Review of Progress towards Sustained Optimal Iodine Nutrition in Bulgaria, MoH, USAID, UNICEF, 2005, pp 32

149. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C 2000 Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. Am J Reprod Immunol 43:204–208

150. Vella K, Vella S, Savona-Ventura C, Vassallo J. Thyroid dysfunction in pregnancy - a retrospective observational analysis of a Maltese cohort. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Dec 15;22(1):941

151. Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Salajan A, Rozenberg S, Pepersack T, Poppe K. Pregnancy outcomes are not altered by variation in thyroid function within the normal range in women free of thyroid disease. Eur J Endocrinol. 2018 Feb;178(2):189-197

152. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An Automated Method for the Determination of the sFlt-1/PIGF Ratio in the Assessment of Preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol (2010) 202(2):161–e1

153. Vidal ZEO, Rufino SC, Tlaxcalteco EH, Trejo CH, Campos RM, Meza MN, et al. Oxidative Stress Increased in Pregnant Women With Iodine Deficiency. Biol Trace Element Res (2014) 157(3):211–7

154. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Goddijn M, Bisschop PH. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum Reprod Update 2015; 21:378–387

155. Yanachkova V, Kamenov Z. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and gestational diabetes mellitus. Endokrynol Pol. 2021;72(3):226-231

156. Yanachkova V, Staynova R, Naseva E, Kamenov Z. The Role of Placental Growth Factor in the Prediction of Carbohydrate and Thyroid Disorders during Pregnancy. Medicina (Kaunas). 2022 Feb 3;58(2):232.

157. Yang H. et al. Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China. 2014. PLoS ONE 9(6): e99611

158. Yang J, Guo H, Ding S, Tao B, Zhang X. Effect of the treatment acceptance on the perinatal outcomes in women with subclinical hypothyroidism, positive thyroid gland peroxidase antibody in early pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. (2015) 50:652–7. 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.09.003

159. Yang Y, Hou Y, Wang H, Gao X, Wang X, Li J, Teng W, Shan Z. Maternal Thyroid Dysfunction and Gestational Anemia Risk: Meta-Analysis and New Data. Front

Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 15;11:201. doi: 10.3389/fendo.2020.00201. PMID: 32351449; PMCID: PMC7174567

160. Xiao Y, Sun H, Li C, Li Y, Peng S, Fan C, et al. Effect of Iodine Nutrition on Pregnancy Outcomes in an Iodine-Sufficient Area in China. Biol Trace Element Res (2018) 182(2):231–7

161. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, et al. (2011) The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. Eur J Endocrinol 164: 263-268

162. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. 2012. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. J Endocrinol Invest 35:322–325

163. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, et al. The impact of thyroid function ang thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. Reprod Biol Endocrinol, 2015;13:43-49

164. WHO 2018 Global breastfeeding scorecard 2022: protecting breastfeeding through further investments and policy actions. WHO; Geneva, Switzerland: 2022

165. Wier FA, Farley CL: Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. J Midwifery Women's Heal. 2006, 51:152-158

166. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2012; 119(2 Pt 1): 315–20

167. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab (2015) 100:4037–47

168. Zaveljcina J, Legan M and Gaberscek S. Newly diagnosed hyperthyroidism in the 25th gestational week of pregnancy presenting with systolic arterial hypertension only. J Obstet Gynaecol 2016; 36: 529-530

169. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. Int J Med Sci. 2012;9:121-125

170. Zhou J, Du J, Ma B, Liu X, Qiu H, Li J, Wang X. [Thyroid hormone changes in women with pre-eclampsia and its relationship with the presence of pre-eclampsia]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2014 Feb;49(2):109-13. Chinese. PMID: 24739642

171. Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. Annu Rev Nutr. (2006) 26:367–89. 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111236

В памет на баба Лета и дядо Тончо.

Взимам вярата ви в мен, когато не откривам своята.