УДК: 616.441-008.64

Тешаева Шахло Кахрамоновна - врач -эндокринолог
Бухарский областной эндокринологический диспансер (Узбекистан)
Негматуллаева Мастура Нуруллаевна - д.м.н., профессор
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)
Бурумкулова Фатима Фархадовна - д.м.н., профессор
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского (Москва, Россия)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Актуальность. *Субклинический гипотиреоз при беременности является одной из наиболее значимых проблем современной эндокринологии и акушерства. Несмотря на отсутствие выраженной клинической симптоматики, это состояние ассоциировано с повышенным риском невынашивания, преэклампсии, анемии беременных, преждевременных родов и послеродовых осложнений [1,4,5,8]. У плода субклинический гипотиреоз матери может приводить к нарушению формирования нервной системы, задержке внутриутробного развития и снижению когнитивных функций в будущем [2,3,9,10]. Особую актуальность данная проблема приобретает в связи с высокой распространённостью субклинического гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста и недостаточной настороженностью врачей относительно его своевременной диагностики [6,7,9]. Скрининг функции щитовидной железы во время беременности остаётся дискуссионным, а вопросы о необходимости и тактике заместительной терапии требуют дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *гипертиреоз, функция щитовидной железы, тиреотропный гормон, субклинический гипотериоз.*

Тешаева Шахло Кахрамоновна - эндокринолог
Бухоро вилояти эндокринология диспансери (Бухоро, Ўзбекистон)
Негматуллаева Мастура Нуруллаевна - т.ф.д., профессор
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)
Бурумкулова Фатима Фархадовна - т.ф.д., профессор
Академик В.И. Краснополский номидаги Москва вилояти акушерлик ва гинекология илмий-тадқиқот институти (Москва, Россия)

ҲОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА СУБКЛИНИК ГИПОТИРЕОЗНИ ПРОГНОЗЛАШ, ЭРТА ТАШҲИСЛАШ

Долзарблиги*. Ҳомиладорлик даврида субклиник гипотиреоз замонавий эндокринология ва акушерликнинг энг муҳим муаммоларидан биридир. Оғир клиник аломатлар бўлмаса-да, бу ҳолат тушиш, преэклампсия, ҳомиладорлик анемияси, эрта туғилиш ва туғруқдан кейинги асоратлар хавфининг ошиши билан боғлиқ [1,4,5,8]. Ҳомилада онанинг субклиник гипотиреозни асаб тизимининг шаклланишининг бузилишига, интраутерин ривожланишнинг кечикишига ва келажакда когнитив функцияларнинг пасайишига олиб келиши мумкин [2,3,9,10]. Ушбу муаммо репродуктив ёшдаги аёлларда субклиник гипотиреознинг юқори тарқалиши ва шифокорларнинг ўз вақтида ташхис қўйилишидан эҳтиёт бўлишлари сабабли алоҳида аҳамиятга эга [6,7,9]. Ҳомиладорлик пайтида қалқонсимон без функциясини скрининг қилиш мунозарали бўлиб қолмоқда ва алмаштириш терапиясининг зарурлиги ва тактикаси ҳақидаги саволлар қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.*

Калит сўзлар: *гипертиреоз, қалқонсимон без функцияси, қалқонсимон безни стимуляция қилувчи гормон, субкли-ник гипотериоз.*

Teshaeva Shahlo Kahramonovna - endocrinologist
Regional Endocrinology Clinic of Bukhara Region (Bukhara, Uzbekistan)
Negmatullaeva Mastura Nurullaevna - D.M.Sc., professor
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)
Burumkulova Fatima Farkhadovna - D.M.Sc., professor
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopolsky (Moscow, Russia)

PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY

Relevance. *Subclinical hypothyroidism during pregnancy is one of the most significant problems of modern endocrinology and obstetrics. Despite the absence of pronounced clinical symptoms, this condition is associated with an increased risk of miscarriage, preeclampsia, anemia of pregnancy, premature birth and postpartum complications [1,4,5,8]. In the fetus, maternal subclinical hypothyroidism can lead to impaired formation of the nervous system, delayed intrauterine development, and decreased cognitive functions in the future [2,3,9,10]. This problem is particularly relevant due to the high prevalence of subclinical hypothyroidism in women of reproductive age and the lack of vigilance of doctors regarding its timely diagnosis [6,7,9]. Screening of thyroid function during pregnancy remains controversial, and questions about the need and tactics of replacement therapy require further research.*

Key words: *hyperthyroidism, thyroid gland function, thyroid-stimulating hormone, subclinical hypothyroidism.*

Субклинический гипотиреоз при беременности является одной из наиболее значимых проблем современной эндокринологии и акушерства. Несмотря на отсутствие выраженной клинической симптоматики, это состояние ассоциировано с повышенным риском невынашивания, преэклампсии, анемии беременных, преждевременных родов и послеродовых осложнений [1,4,5,8]. У плода субклинический гипотиреоз матери может приводить к нарушению формирования нервной системы, задержке внутриутробного развития и снижению когнитивных функций в будущем [2,3,9,10]. Особую актуальность данная проблема приобретает в связи с высокой распространённостью субклинического гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста и недостаточной настороженностью врачей относительно его своевременной диагностики [6,7,9]. Скрининг функции щитовидной железы во время беременности остаётся дискуссионным, а вопросы о необходимости и тактике заместительной терапии требуют дальнейших исследований. **Цель исследования:** сравнить лабораторные показатели пациенток с риском субклинического гипотериоза для ранней диагностики и прогнозирования данной патологии.

Материалы и методы исследования: Углубленное исследование проводились на контингенте 120 беременных женщин с разного срока выявления нарушения тиреоидной функции для прогнозирования ранней диагностики субклинического гипотиреоза и выбора адекватной тактики ведения беременности. В I-группу вошли 40 беременных женщин с физиологическим течением гестации, во II-группу 40 женщин - выявленным субклиническим гипотиреозом в поздних сроках беременности, в III- группу 40 пациенток, у которых данная эндокринная патология не выявлена в начале I–го триместра беременности и которым применена корригирующая медикаментозная коррекция тироидными гормонами. Статистический анализ был проведен по методу Фишера-Стьюдента.

Результаты исследования. Для оптимизации ранней диагностики субклинического гипотиреоза и разработки адекватной тактики ведения беременности при данной патологии были проведены клинические и лабораторные исследования.

В исследовании был изучен уровень ТТГ в динамике течения беременности по группам исследования. Полученные результаты показывают, что у беременных 1-группы (контрольная) уровень ТТГ в сыворотке крови до беременности составил 2,40±0,07 ммоль/л, что является на уровне референсных значений. После наступления беременности уровень данного гормона менялось в зависимости от триместра беременности, так если в I-триместре уровень этого гормона составил 2,39±0,08 ммоль/л, что было на уровне предыдущего параметра (P>0,05), то во II- и III-триместрах беременности его содержание достоверно повысился – соответственно до 2,75±0,05 ммоль/л каждая, что на 1,15 раза больше параметра до беременности и I-триместра. Данный факт отчетливо видно на рис.1.

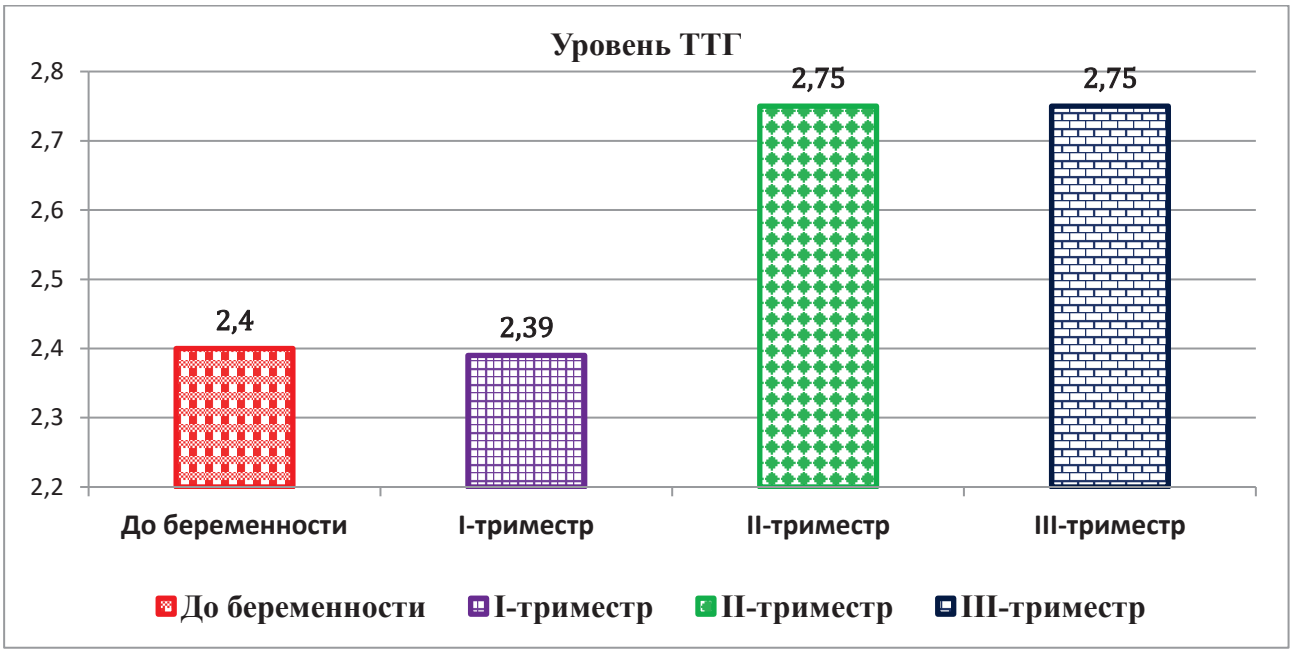


Рис.1. **Сравнительные параметры уровня ТТГ в сыворотке крови в динамике развития по триместрам беременности, ммоль/л**

По приведенному рис.1 видно, что в зависимости от триместра беременности уровень ТТГ достоверно меняется, повышаясь в зависимости от триместра беременности. Иную картину наблюдали у женщин основной группы и группы сравнения. Так в 3-ой группе сравнения уровень ТТГ до лечения составил 6,06±0,13 ммоль/л, что на 2,53 раза больше значений контрольной группы (2,40±0,07 ммоль/л)- (P<0,001). После лечения тенденция изменений ТТГ в сыворотке крови сохранилась, но интенсивность изменений была разнонаправленной – соответственно по триместрам беременности 6,06±0,13 ммоль/л, 6,14±0,14 ммоль/л, 5,54±0,13 ммоль/л. Видно, что во II-триместре наблюдается некоторое недостоверное увеличение по сравнению с данными до лечения - 5,54±0,13 ммоль/л (уменьшение в 1,09 раза, P<0,05) – табл.1.

Таблица 1.

Сравнительные параметры уровня ТТГ в сыворотке крови беременных в зависимости от триместра беременности, ммоль/л.

Триместры беременности	Группы исследования		
	Контрольная, n=40	Сравнения, n=40	Основная, n=40
До лечения	2,40±0,07	6,06±0,13	6,19±0,15
I-триместр	2,39±0,08 ↔	6,06±0,13 ↔	6,19±0,15 ↔
II-триместр	2,75±0,05* ↑	6,14±0,14 ↔	3,02±0,03* ↓ ^
III-триместр	2,75±0,05* ↑	5,54±0,13* ↓	2,40±0,05* ↓ ^

Примечание: * - признак достоверной разницы в зависимости от параметров до лечения, ^ - признак достоверного отличия по отношению к данным группы сравнения, ↑, ↓ - направленность изменений, ↔ - достоверного отличия нет.

Если учесть тот факт, что уровень ТТГ, которое вырабатывается гипофизом, влияет на функцию ЩЖ и контролирует синтез гормонов данного органа, то становится понятным назначение лечения в таких случаях во избежание гиперпродукции гормонов ЩЖ. При субклиническом гипотиреозе с выявлением в поздних сроках беременности (группа сравнения) достоверное увеличение его до лечения (P<0,001) и отсутствие снижения после лечения (P>0,05) в I- и II-триместрах указывает на развитие сформировавшееся патологии, а снижение в III-триместре (P<0,05) указывает на полноценное влияние лечения. Нужно подчеркнуть, что уровень ТТГ в III-триместре не снижается до значений контрольной группы (5,54±0,13 ммоль/л против 2,40±0,07 ммоль/л, разница в 2,31 раза, P<0,001). Данный факт указывает на позднее выявление данной факт патологии и отсутствие соответственного эффекта от лечения. Анализ полученных результатов по основной 3-ой группе, где включены беременные с субклиническим гипотиреозом, выявленные в ранние сроки беременности (1-триместр), показали отличающиеся результаты от

предыдущих описанных групп. Результаты показали, что и в основной группе до лечения параметры ТТГ в сыворотке крови были статистически значительно увеличены по отношению к контрольной группе - соответственно 6,19±0,15 ммоль/л против 2,40±0,07 ммоль/л (2,58-кратная разница, P<0,001). После выявления данной патологии в I-триместре беременности уровень ТТГ оставался высоким (6,19±0,15 ммоль/л), но с увеличением триместра беременности его уровень постепенно начал снижаться, составляя во II-триместре 3,02±0,03 ммоль/л, и в III-триместре 2,40±0,05 ммоль/л. В обоих случаях снижение было достоверным, соответственно в 2,05 и 2,58 раза (P<0,001). Можно констатировать эффективность проведенного лечения вовлеченных в исследование женщин, в результате которого параметры ТТГ постепенно снизились до значений контроля (P <0,001). Таким образом, сравнительное изучение параметров уровня ТТГ в сыворотке крови беременных с субклиническим гипотиреозом в зависимости от триместра беременности в динамике лечения показали, что в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности уровень ТТГ составил 2,40±0,07 ммоль/л, что практически было на уровне референсных значений. Но у женщин с субклиническим гипотиреозом, выявленных в поздние сроки беременности содержание данного гормона было повышенным в 2,53 раза параметров до лечения по сравнению с данными контрольной группы (P<0,001), но с увеличением срока беременности уровень ТТГ не снижался, оставаясь на уровне до лечения и в I-триместре, и во II-триместре (P>0,05). А в III-триместре после проведенного лечения отмечалось некоторое снижение этого параметра до 5,54±0,13 ммоль/л, достоверно в 1,09 и 1,11 раза отличаясь от данных в I- и II-триместрах беременности (P<0,05). Установлено, что этот показатель и в конце беременности не достигал нормальных значений, отличаясь от данных контроля в 2,31 раза (P<0,001). Полученный результат указывает на отсутствие должного эффекта после проведенного лечения из-за позднего выявления данной патологии. Иная картина наблюдается в основной 3-ой группе, куда включены беременные с субклиническим гипертиреозом, выявленным в ранние сроки беременности. До лечения показатели ТТГ в исследуемой биологической жидкости постепенно начал уменьшаться во II-триместре в 2,58 раза (P<0,001). Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе исследования в исходе беременности параметры ТТТ в сыворотке крови уменьшились до уровня контроля, что указывает об эффективности раннего и своевременного лечения изучаемой патологии у беременных основной группы. Известно, что высокий уровень ТТГ ассоциирован во время беременности с тяжелыми токсикозами (преэклампсия и эклампсия), а также с другими акушерскими и перинатальными осложнениями, что требует длительного и дорогостоящего лечения. В связи с этим раннее и своевременное выявление субклинического гипертиреоза и его лечение является необходимым мероприятием для беременных женщин. Учитывая тот факт, что в эндокринной системе все гормоны взаимосвязаны между собой, в том числе и количественно, нами была предпринята попытка сравнительного изучения других гормонов эндокринной системы, которые имеют значение при беременности женщины.

Установлено, что тироидные гормоны вырабатываются ЩЖ и количественно тесно связаны с концентрацией ТТГ в сыворотке крови беременных, эта отрицательная обратная связь, то есть увеличение одних снижает количество других и наоборот. Изучали концентрацию свободного тироксина (Т4) и свободного трийодтиронина (Т3) у беременных женщин в зависимости от количества ТТГ в зависимости от содержания ТТГ по группам исследования. Установлено, что содержание Т3 у беременных в контрольной группе (n=40) составило 2,80±0,11 пмоль/л, что было на границах референсных значений (1,21-4,2 пмоль/л), что указывает на нормальное содержание данного гормона в организме обследованных (табл. 2).

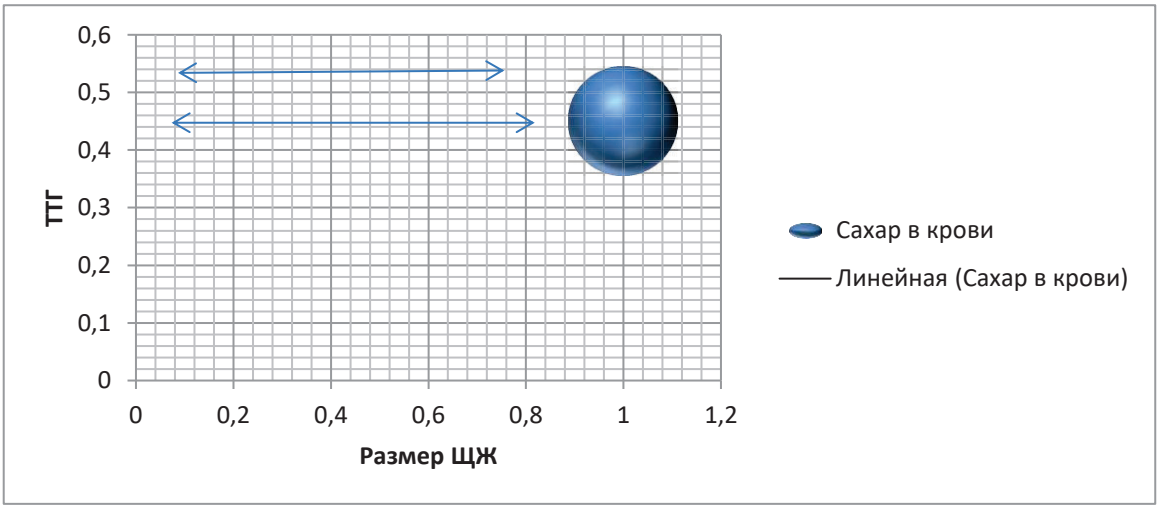
Таблица 2.

Сравнительное содержание тиреоидных гормонов у беременных с субклиническим гипотиреозом в зависимости от групп исследования, пмоль/л

Гормоны	Содержание в сыворотке крови			
	Референс значения	Контрольная группа, n=40	Группа сравнения, n=40	Основная группа, n=40
Т3	1,21-4,2	2,80±0,11	1,86±0,12* ↓	1,80±0,08* ↓
Т4	9,3-16,8	14,5±0,17	10,6±0,16* ↓	11,5±0,27* ↓

Примечания: * - признак достоверного отличия по отношению к данным контроля, ↓ - направление изменений.

Практически такая же картина наблюдается и по содержанию Т4 в сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа), что составило 14,5±0,17 пмоль/л в среднем (референсных значения 9,3-16,8 пмоль/л). В обоих случаях полученные результаты данных гормонов не отличались достоверно по отношению к референсных значений (Р>0,05).Результаты, приведенные в табл. 2, показали, что в группе 2-ой сравнения и основной 3-ой группе параметры достоверно отличались по отношению к контролю (Р<0,05). Так, в группе сравнения снижение Т3 составило в 1,51 раза (соответственно 1,86±0,12 п моль/л против 2,80±0,11 п моль/л, Р<0,05), Т4 в 1,37 раза (соответственно 10,6±0,16 п моль/л против 14,5±0,17 п моль/л, Р<0,05) больше параметров основной группы. Практически такие же результаты получены и по основной3-ой группе, где снижение Т3 составило в 1,56 раза (соответственно 1,80±0,08 п моль/л против 2,80±0,11 моль/л, Р<0,05), а снижение Т4 составило 1,26 раза (соответственно 11,5±0,27 п моль/л против 14,5±0,17 п моль/л, Р<0,05). Интересно отметить, что между 2-ой группой сравнения и основной 3-ой группой достоверного отличия не обнаружено (Р>0,05). Другая любопытная деталь анализа результатов исследований заключается в том, что при позднем обнаружении субклинического гипотиреоза и начале лечения в группе сравнения содержания Т3 и Т4 в сыворотке крови достоверно не повышалось (Р>0,05), но при раннем выявлении данной патологии у беременных (1-триместр) отмечалось повышение обоих параметров (Р<0,05) с достижением параметров контрольной группы. Если провести изучение корреляционной взаимосвязи уровня ТТГ и Т3, а также Т4, то обнаруживается тесная, сильная обратная взаимосвязь между полученными цифрами ТТГ/Т3, соответствующего группам - ρ=-0,76; ρ=-0,81; ρ=-0,79, а ТТГ/Т4 соответственно по группам: ρ=-0,70; ρ=-0,84; ρ=-0,71. Видно, что во всех случаях имеется тесная, сильная обратная корреляционная взаимосвязь между ТТГ и тиреоидными (Т3 и Т4) гормонами у обследованных беременных, только интенсивность этих связей несколько выше у ТТГ/Т3, чем ТТГ/Т4. Мы также исследовали коррекционные связи между уровнем ТТГ и уровнем глюкозы сыворотки крови в ранние сроки беременности. При анализе была выявлена положительная средней силы связь 0,45 между этими двумя показателями, что позволяет оценивать повышение уровня ТТГ как фактор риска ГСД у беременных с субклиническим гипотиреозом. При анализе концентрации глюкозы сыворотки крови было выявлено что, среднее значение составило в первой группе 4,18±0,31 ммоль/л, во второй группе 4,71±0,46 ммоль/л, в третьей группе 4,47±0,5 ммоль/л. Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная связь между размером ЩЖ и ТТГ в крови - 0,52. Данные указаны на рис. 2.4.



Таким образом, изучение содержания тироидных гормонов Т3 и Т4 сыворотки крови беременных с субклиническим гипотиреозом показали, что их содержание у беременных с физиологическим течением были на уровне референсных значений, но у женщин с субклиническим гипотиреозом, выявленных в поздних сроках (2-ая группа сравнения), содержание Т3 и Т4 было достоверно снижено соответственно в 1,51 и 1,37 раза (Р<0,05), а у женщин с субклиническим гипотиреозом, выявленных в ранних сроках (I-триместр) беременности (основная 3-ая группа), уровень Т3 и Т4 был статистически значимо снижен соответственно в 1,56 и 1,26 раза (Р 0,05) по отношению к контрольной группе. Кроме того, снижение Т3 и Т4 в сыворотке крови обследованных обнаружена тесная взаимосвязь между повышением содержания ТТГ в той же биологической жидкости. Доказательством явились результаты корреляционного анализа полученных цифр, где корреляционный ТТГ/Т3 получены следующие результаты: соответственно по группам ρ=-0,76, ρ=-0,81 и ρ=-0,79, по ТТГ/Т4 соответ-

ственно по группам ρ=-0,70, ρ=-0,84, ρ=-0,71. Полученные результаты указывают, что повышение уровня ТТГ приводит к снижению содержания Т3 и Т4, и наоборот, что усугубляет течение беременности. Раннее и своевременное выявление и лечение данной патологии уменьшает риск развития осложнений течения беременности. Внедрение данной тактики ведения беременных в практику здравоохранения будет иметь большое значение. Кроме того, были изучены другие параметры нормального фона обследованной женщины-содержание прогестерона, эстрадиола и хорионического гонадотропина (ХГЧ) в сыворотке крови обследованных женщин в сравнении с выявленными ТТГ в той же биологической жидкости. Вместе с тем определяли антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и уровень глюкозы сыворотки у беременных женщин.

Если учесть, что прогестерон является гормоном, обеспечивающим возможность зачатия, а также отвечает за сохранение и развитие беременности, стимулирует перестройку женского организма и его адаптацию к вынашиванию ребенка, то важность определения данного гормона становится очевидной. Известно, что данный гормон вырабатывается желтым телом яичников и тесно связан с другими гормонами, обеспечивающими сохранение беременности. Установлено, что во время нормально протекающей беременности уровень прогестерона составляет: I-триместр 8,9-468,4 нмоль/л, II-триместр 71,5-303,1 нмоль/л, III-триместр 88,7-771,5 нмоль/л (референсные значения, www.invi-tro.ru). Видно, что с увеличением триместра беременности увеличивается концентрация данного гормона в сыворотке крови. При взятии биоматериала в ранних сроках гестации учли и этот аспект исследования. Полученные результаты показали, что во всех группах содержание прогестерона достоверно не отличалось между собой, так в контрольной группе его концентрация составила 47,7±0,81 нмоль/л, а в группе сравнения и основной группе соответственно 47,5±0,75 нмоль/л и 37,87±0,82 нмоль/л (P>0,05). Полученные цифры свидетельствуют, что течение субклинического гипотиреоза у беременных практически влияет на содержание прогестерона у данного контингента обследованных.

Основываясь на вышеуказанном, мы определили уровень этих гормонов с ранних сроков гестации, во втором ее триместре в сравнительном аспекте в исследуемых группах. В I и III группах мы выявили повышение данного гормона еженедельно с ростом беременности, соответствующей нормативным показателям. При перспективном исследовании мы определили статистическое достоверное повышение уровня прогестерона у пациенток, относящихся в первой и в третьей группах на 1,61 (P<0,01) и 1,56 (P<0,01) раз по сравнению с нормативными показателями, а у беременных, относящихся ко 2-группе нами отмечено уменьшение прогестерона в 1,88 (P<0,01) и 3,05 (P<0,001) раз по сравнению с здоровыми женщинами.

Таблица 3.

Количество прогестерона и хорионического гонадотропина у пациенток исследуемых групп, n=120

Группы	Прогестерон, нг/мл	βХГ, нг/мл
1-я группа, n=40	8,02±0,99	329,29±26,44
2-я группа, n= 40	10,32±1,43	362,68±39,48
3-я группа, n= 40	9,97±1,13	299,20±22,66

Примечание: а – достоверность изучаемых показателей у пациенток с физиологической и патологической беременностью (P<0.05); б – достоверность сравнительных показателей между леченными и не леченными пациентками (P <0.05); достоверное отличие показателей между 2-й и 3-й группами (P <0.05).

Значит снижение прогестерона может приводить к угрозе прерывания беременности, это обозначает, что за счёт нарушения экскреции данного стероидного гормона происходит структурно-функциональные изменения в плацентарном комплексе, с повышением тонуса матки. Если рассматривать плацентарный гормон β-ХГ—он производится синцитиальными клетками трофобластов во время беременности. Его основная функция состоит в развитии желтого тела и эмбриобласта. Его повышение непосредственно связано с ростом неделей гестации, а его уменьшение обозначает риск выкидыша. У женщин с угрозой выкидыша уровень β-ХГ в плазме не изменился статистически достоверно. Его количество зависело от недель гестации. При оценке эффективности проводимой терапии гормонами ЩЖ у женщин, принимавших своевременное лечение его количество ХГЧ возрастало согласно сроку беременности. У женщин вставших на учет по поводу беременности в поздних сроках гестации и не получавшие своевременную корригирующую терапия йод дефицитного состояния его количество было статистически достоверно ниже в 1,47 (P<0,05) и 1,39 (P<0,05) раза по сравнению к показателям 2-й и 1-й группы, у них этот показатель был ниже в 1,42 (P<0,05) и 1,49 (P<0,05). Данные изменения соответствовало уровню прогестерона, а это значить,

что между данными двумя гормонами имеется прямая корреляция. Был изучен и гормон эстрадиол, который является половым стероидным гормоном и синтезируется в фолликулах яичника. Регуляция выработки этого гормона осуществляется гормонами гипофиза, основная функция эстрадиола - подготовка женской половой системы к репродукции. Референсные значения эстрадиола составляли 0,05-0,7 нмоль/л. В наших исследованиях концентрация эстрадиола отличалась между группами исследования (рис. 3).

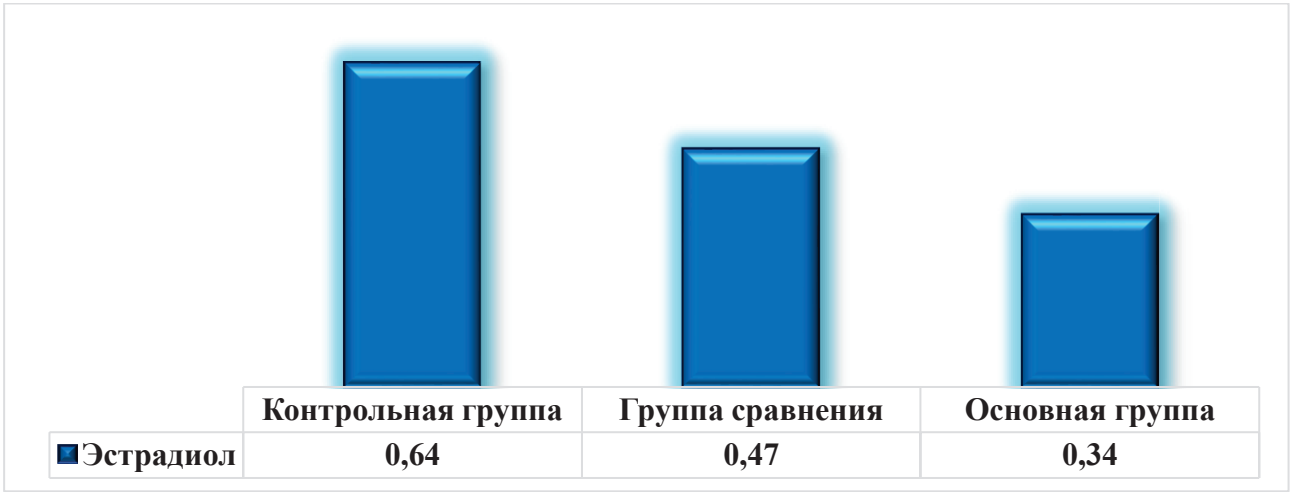


Рис. 3. **Содержание эстрадиола в сыворотке крови беременных в зависимости от группы исследования, нмоль/л.**

Как видно из рис. №3, содержание эстрадиола в контрольной1-ой группе составило 0,64±0,04 нмоль/л, что на 1,36 и 1,88 раза соответственно достоверно выше, чем в 3-ой группе сравнения (0,47±0,04 нмоль/л, Р 0,05) и основной 2-ой группе (0,34±0,04 нмоль/л, Р 0,01). Хотя все значения находятся в пределах референсных значений, но между группами разница оказалась существенной. По-видимому, это связано с индивидуальными изменениями гормональной функции плаценты, и имело связь с изменениями других гормонов предыдущих групп, которая была в 1,24 раза достоверно ниже (Р<0,05). Также интерес представляло содержание анти-ТПО в сыворотке крови обследованных. Как известно, анти-ТПО это фермент, необходимый для нормальной работы щитовидной железы (ЩЖ). Он участвует в производстве тироидных гормонов Т3 и Т4. При аутоиммунных заболеваниях ТПО выступает антигеном, против которого вырабатываются антитела- анти- ТПО, высокая концентрация говорит об аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, референсные значения которого равно 0–34 МЕ/мл. В наших исследованиях концентрация анти-ТПО в сыворотке крови отличалась между сравниваемыми группами, наблюдался дисбаланс полученных результатов. Так, в контрольной 1-ой группе содержание анти-ТПО составило 17,11±1,35 МЕ/мл, что было на границе референсных значений. Во 2-ой группе наблюдали повышение данного параметра до 38,6±2,69 МЕ/л, что на 2,26 раза достоверно (Р <0,001) больше значений контрольной группы (рис. 4).

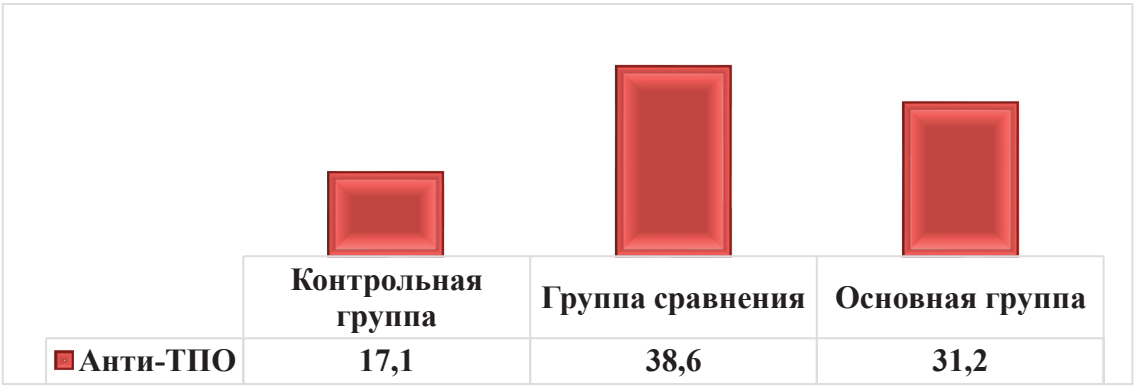


Рис. 4. **Сравнительные показатели содержания анти-ТПО в сыворотке крови в зависимости от исследования, МЕ/л.**

Иная картина обнаружена у беременных основной группы (3-группа), где параметры были в 1,82 раза достоверно больше, чем в контрольной группе (P<0,001), но в 1,24 раза статистически значимо меньше, чем параметры группы сравнения (2-группа) (P<0,05) 31,21±1,45 МЕ/мл. По-видимому, влияние анти-ТПО является дисбалансом изменений ТТГ, Т3 и Т4, что влияет на саму ЩЖ, которая отвечает изменениям структуры и подавлением антител против ТПО. Под влиянием лечения содержание анти-ТПО снижается (3-группа), но не доходит до нормальных значений. Таким образом, изучение гормонального состава больных субклиническим гипотиреозом показало, что по содержанию прогестерона значимых достоверных отличий между сравниваемыми группами не обнаружено, и все параметры менее превышали референсных значений. Но содержание эстрадиола отличалось между группами исследований. В группе сравнения и основной группе содержание эстрадиола было в 1,36 и 1,88 раза достоверно больше значений контрольной группы. Это связано с индивидуальными значениями обследованных, так как определенной связи между другими гормонами не обнаружено. Близкие результаты обнаружены и по концентрации ХГЧ. По определению анти-ТПО также был определен дисбаланс по группам исследования. В основной группе параметры анти-ТПО были на 1,82 раза достоверно больше данных контрольной группы, но на 1,24 раза достоверно меньше, чем параметры группы сравнения (P<0,05). Такие изменения указывают на влияние проведенного лечения, на содержание анти-ТПО.

Вместе с обнаружением гормонального дисбаланса был изучен липидный спектр, содержащийся в сыворотке крови обследованных. Полученные результаты показывают, что в контрольной группе ЛПНП составили 1,57±0,13 ммоль/л, что на уровне референсных значений (1,92-4,82 2 ммоль/л) - P>0,05. Во 2-группе (субклинический гипотиреоз с выявлением в поздних сроках беременности-группа сравнения) содержание этого параметра увеличивается незначительно - до 1,62±1,12 ммоль/л, что достоверно (P<0,05) отличается от данных контрольной группы (табл. 3). Практически такая же картина наблюдалась и в 3-группе - 1,63±0,13 ммоль/л (P>0,05).

Таблица 3.

Сравнительные параметры липидного спектра крови обследованных женщин, ммоль/л

Параметры	Референсные значения	Группы исследования.		
		Контрольная, n=40	Сравнения, n=40	Основная, n=40
ЛПНП	1,92-4,82	1,57±0,13	1,62±0,12 ↔	1,63±0,13 ↔
ЛПВП	1,02-1,72	0,93±0,008	0,93±0,008 ↔	0,93±0,008 ↔

Примечание: ↔ - достоверного отличия нет.

Исследование ЛПВП по всем группам показало, что между сравниваемыми группами исследования отсутствовали достоверные отличия (P<0,05). Проведение корреляционного анализа между липидным и гормональным статусами показали, что между ними были слабые положительные связи (ρ=0,11-0,19), но они имели патогенетического и диагностического значения как маркеры ранней диагностики СГ в период гестации. Кроме того, между содержанием липидного и гормонального спектров также не обнаружена слабая корреляционная взаимосвязь, но обнаружена слабая положительная связь (ρ=0,11-0,19) между этими параметрами и могли иметь роли как ранний диагностический маркер прогнозирования СГ. На следующем этапе исследований изучали содержание щелочной фосфатазы и кальция в крови обследованных женщин. Сравнительные показатели приведены в табл. 4.

Таблица 4.

Сравнительные показатели содержания щелочной фосфатазы и кальция в крови обследованных женщин

Параметры	Референсные значения	Группы исследования.		
		Контрольная, n=40	Сравнения, n=40	Основная, n=40
Щелочная фосфатаза, ед/л	240	241,92±7,54	226,55±5,24* ↓	228,14±6,16* ↓
Кальций, мг/дл.	2,0-3,0	2,05±0,03	1,97±0,03* ↓	1,83±0,02* ↓

Примечание: * - признак достоверного снижения по отношению к данным контрольной группы: ↓ - направление изменений.

Полученные результаты показывают, что содержание щелочной фосфатазы в контрольной группе было на уровне рефренных значений, но во 2- и 3-группах ее концентрация снизилась достоверно по отношению к контрольной группе - соответственно в 1,07 и 1,06 раза (P <0,05). Результат оставался низким и в 3-группе вне зависимости от своевременно проведенного лечения.

По содержанию кальция в крови также установлен дисбаланс, в группе сравнения и основной 3-ой группе отмечали снижение параметров соответственно до 1,97±0,03 мг/дл. и 1,83±0,02 мг/дл., что было достоверно ниже параметров контрольной 1-ой группы (2,05±0,03 мг/дл.). Достоверное снижение в группе 2-ой сравнения было в 1,04 раза, а в основной группе в 1,12 раза (P <0,05). Сравнительный анализ с содержанием гормонов, особенно с ТТГ, показывает, что чем больше ТТГ в крови беременных, тем ниже содержание щелочной фосфатазы, корреляционная взаимосвязь составила ρ=-0,62 и ρ=-0,67 соответственно — это средней силы, обратная корреляционная связь. Таким образом, содержание щелочной фосфатазы и кальция в крови в группе сравнения и в основной группе было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (P <0,05) по щелочной фосфатазе в 1,07 и 1,06 раза, а по кальцию более убедительно - в 1,04 и 1,12 раза (P<0,05). У беременных женщин с субклиническим гипотиреозом независимо от выявления его в ранних или поздних сроках беременности содержание в крови этих параметров оказались сниженными. Кроме того, была выявлена средней силы, обратная корреляционная связь (ρ=-0,62 и ρ=-0,67) с ТТГ, это означало, что повышение ТТГ привело к снижению щелочной фосфатазы и кальция в крови беременных с субклиническим гипотиреозом. В дальнейшем проведены исследования по анализу гемограмм у обследованных беременных женщин, где были приведены результаты анализа крови у изучаемого континента. Результаты исследования в сравнительном аспекте приведены в табл. 5.

Таблица 5.

Результаты гематологических исследований у женщин с субклиническим гипотиреозом в зависимости от сроков выявления данной патологии

Параметры		Рефер. значения	Группы исследования		
			Контрольная, n=40	Сравнения, n=40	Основная, n=40
Гемоглобин, г/л		120-160	104,03±1,43	100,1±1,33 ↔	98,33±1,20 ↔
Эритроциты, $10^{12/л}$		4-5	3,51±0,01	3,43 ±0,10* ↓	3,14 ±0,09* ↓
Лейкоциты, 10^9/л		4-9	6,77±0,32	6,33±0,18 ↔	6,38±0,15 ↔
Тромбоциты, 10^9/л		180-320	234,6±4,17	233,8±3,29 ↔	233,27±3,38 ↔
Нейтрофилы, %	п/я	1-6	5,63±0,67	5,44±0,24 ↔	5,98±0,35 ↔
	с/я	47-72	65,75±0,62	65,8±0,69 ↔	66,3±0,65 ↔
Лимфоциты, %		19-37	23,05±0,73	24,5±0,65 ↔	22,7±0,64 ↔
Моноциты, %		3-11	5,35±0,29	4,52±0,16* ↓	4,69±0,30* ↓
Эозинофилы, %		0,5-5,0	0,39±0,09	0,85±0,07* ↑	1,37±0,06* ↑
Базофилы, %		0-1	0,05±0,03	0,55±0,07* ↑	0,56±0,01* ↑
Цветной показатель, ед.		0,85-105	0,87±0,03	0,83±0,01 ↔	0,81±0,04 ↔
СОЭ, мм/час		2-15	13,3±1,09	12,3±0,66 ↔	11,38±0,65* ↓

Примечание: * - признак достоверного отличия по отношению к контрольной группе (1-группа), ↑, ↓ - направления изменений, ↔ - достоверного отличия нет.

Исследования были проведены по 12 показателям крови обследуемых. В группе сравнения (2-группа) 4 показателя достоверно изменились (эритроциты, моноциты, эозинофилы, базофилы), что составило 33,33%, остальные 66,67% оставались достоверно не измененными по отношению к данным контрольной группы (P>0,05). В основной группе статистически значимо измененными были также 4 параметра (33,3%), но те же параметры (эритроциты, моноциты, эозинофилы, базофилы). Все изменения были связаны с беременностью. Сильной корреляционной взаимосвязи с повышенным гормональным фоном не обнаружено, все связи были средней силы и положительными, от ρ=0,52 до ρ=0,61. Проведенные исследования показали, что у 12 (30%) женщин из 40 с физиологической беременностью отметили анемию легкой степени, у женщин 2-ой группы из 40 у 25 (62,5%) женщин анемию легкой степени, а в 3-й группы при анализе периферической крови из 40 у 13 пациенток (32,5%) с не вынашиванием беременности определили анемию 1-степени, которое требовало проведения антианемической терапии железосодержащими препаратами.

Заключение. Раннее, своевременное выявление и лечение субклинического гипотиреоза уменьшает риск развития осложнений течения беременности, внедрение данной тактики ведения беременных в практику здравоохранения будет иметь большое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Гусева А.Н., Белоусова Т.И. Субклинический гипотиреоз: клиническое значение и подходы к терапии // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, №5. – С. 354–360.

2. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современные подходы к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, №3. – С. 120–126.

3. Романцова Т.И., Петунина Н.А. Щитовидная железа и метаболизм: роль субклинического гипотиреоза // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, №4. – С. 56–62.

4. Дворянчикова И.В., Блинова Е.В. Особенности субклинического гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста // Российский журнал репродуктологии. – 2018. – Т. 24, №2. – С. 45–50.

5. Сухих Г.Т., Гусева И.А. Влияние субклинического гипотиреоза на репродуктивное здоровье женщин // Акушерство и гинекология. – 2021. – №9. – С. 5–12.

6. Герасимов Г.А., Михеева Е.В. Диагностические аспекты субклинического гипотиреоза в эндемических регионах // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – №2. – С. 23–28.

7. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2022. – Vol. 12, No. 10. – P. 839–847.

8. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29, No. 1. – P. 76–131.

9. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocrine Practice. – 2022. – Vol. 18, No. 6. – P. 988–1028.

10. Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism // European Thyroid Journal. – 2023. – Vol. 2, No. 4. – P. 215–228.

11. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J. et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 90, No. 1. – P. 581–585.

12. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. – 2024. – Vol. 291, No. 2. – P. 228–238.

13. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M. et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 93, No. 8. – P. 2998–3007.

14. Huber G., Staub J.J., Meier C. et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – Vol. 87, No. 7. – P. 3221–3226