

УДК 618.3-06

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.36 EDN: WKWMBJ

**РОЛЬ ГОРМОНОВ ТИРЕОИДНОЙ ОСИ В РЕАЛИЗАЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЭУТИРЕОЗЕ**© Гибадуллина Я.Э.<sup>1</sup>, Абакумова К.Б.<sup>2</sup>, Покусаева В.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской 28<sup>2</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1*Резюме*

**Цель.** Анализ влияния гормонов щитовидной железы на реализацию гипертензивных расстройств при беременности у пациенток с эутиреозом.

**Методика.** Проспективное когортное исследование, включавшее 459 наблюдений. 39 беременных с гипертензивными расстройствами: гестационная артериальная гипертензия (n=25) и преэклампсия (n=14). Контрольная группа – 420 женщин с нормальным артериальным давлением. Проведен анализ связи гестационных гипертензивных расстройств с уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) и гестационное увеличение массы тела (ГУМТ).

**Результаты.** По сравнению с контролем у беременных с гипертензивными расстройствами средние значения Т4св были ниже:  $10,7 \pm 1,7$  пмоль/л против  $9,9 \pm 1,4$  пмоль/л ( $p=0,01$ ). Средний уровень Т3св, напротив, был выше в группе гипертензивных расстройств –  $5,0 \pm 1,1$  пмоль/л ( $p=0,046$ ). Уровень Т4св, Т3св, прегравидарный ИМТ, ГУМТ оказались статистически значимыми для предикции развития гипертензивных нарушений при беременности. Получена модель с выходными параметрами:  $R^2=0,142$ ,  $AIC=247,3$ ,  $\chi^2=29,6$ ,  $df=454$ ,  $p<0,001$ . Статистически значимыми предикторами развития гипертензивных расстройств явились Т4св (ОШ 0,713, 95% ДИ: 0,55-0,924,  $p=0,011$ ), Т3св (ОШ 1,534, 95% ДИ: 1,09-2,157,  $p=0,014$ ) с поправкой на ГУМТ и ИМТ. При увеличении Т4св на 1 пмоль/л шанс возникновения гипертензивных расстройств при беременности снижался в 1,4 раза, при увеличении Т3св на 1 пмоль/л – возрастал в 1,5 раза.

**Заключение.** Уровни Т4св и Т3св с поправкой на значение прегравидарного ИМТ и ГУМТ статистически значимо влияют на развитие гипертензивных расстройств при беременности. Вероятность развития гипертензивных расстройств увеличивается с ростом Т3св и снижается при увеличении Т4св. Связи между уровнем ТТГ и гипертензивными расстройствами при беременности не обнаружено.

**Ключевые слова:** беременность, гипертензивные расстройства, преэклампсия, тиреоидные гормоны

**THE ROLE OF THYROID HORMONES IN THE MANIFESTATION OF HYPERTENSIVE DISORDERS DURING PREGNANCY IN PATIENTS WITH EUTHYROIDISM**Gibadullina Y.E.<sup>1</sup>, Abakumova K.B.<sup>2</sup>, Pokusaeva V.N.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, 603005, Nizhny Novgorod, Russia*Abstract*

**Objective.** To analyze the influence of thyroid hormones on the manifestation of hypertensive disorders during pregnancy in women with euthyroidism.

**Methods.** Prospective cohort study including 459 observations. 39 pregnant women with hypertensive disorders: gestational arterial hypertension (n=25) and preeclampsia (n=14). Control group - 420 women with normal blood pressure. The analysis of the relationship of gestational hypertensive disorders with the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TgAb) adjusted for body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) was performed.

**Results.** Compared with the control, the average FT4 values were lower in pregnant women with hypertensive disorders:  $10.7 \pm 1.7$  pmol/l versus  $9.9 \pm 1.4$  pmol/l ( $p=0.01$ ). The average FT3 level, on the contrary, was higher in the hypertensive disorders group –  $5.0 \pm 1.1$  pmol/l ( $p=0.046$ ). The level of FT4, FT3, pregravid BMI, and GWG were statistically significant for predicting the development of hypertensive disorders during pregnancy. The model with the following output parameters was obtained:  $R^2_N=0.142$ ,  $AIC=247.3$ ,  $\chi^2=29.6$ ,  $df=454$ ,  $p<0.001$ . Statistically significant predictors of hypertensive disorders development were FT4 (OR 0.713, 95% CI: 0.55-0.924,  $p=0.011$ ), FT3 (OR 1.534, 95% CI: 1.09-2.157,  $p=0.014$ ) adjusted for GWG and BMI. With FT4 increase by 1 pmol/l, the chance of hypertensive disorders development during pregnancy decreased by 1.4 times, with free T3 increase by 1 pmol/l, it increased by 1.5 times.

**Conclusion.** Free T4 and free T3 levels adjusted for pregravid BMI and GWG statistically significantly affect the development of hypertensive disorders during pregnancy. The probability of hypertensive disorders development increases with FT3 growth and decreases with FT4 increase. No association was found between TSH levels and hypertensive disorders during pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia, thyroid hormones

## Введение

Адекватное функционирование щитовидной железы имеет крайне важное значение для нормального развития беременности, в то время как избыток или дефицит ее гормонов могут негативно сказываться на материнских и перинатальных исходах, увеличивая частоту невынашивания, гипертензивных расстройств и послеродовых кровотечений у матери, респираторного дистресс синдрома и низких показателей роста и веса у новорожденных [6, 12, 13, 16, 21].

В последние годы особое внимание уделяется возможной взаимосвязи дисфункции щитовидной железы с развитием одного из наиболее грозных гестационных осложнений – преэклампсии, в основе патогенеза которой, согласно ведущей теории, лежит эндотелиальная дисфункция [2, 15, 18]. Как известно, тиреоидная система вовлечена в регулирование работы сердца и сосудов через геномные и негеномные механизмы регуляции. Гормоны щитовидной железы, воздействуя на периферическое сосудистое сопротивление за счет продукции оксида азота и повышенного обратного захвата кальция в артериолах, способствуют расслаблению гладкой мускулатуры [8, 9]. В свою очередь при увеличении уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а также недостаточном образовании трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) при гипотиреозе происходит снижение продукции вазодилаторов простациклина и NO с сопутствующей патологической активацией эндотелия и повышением среднего гемодинамического артериального давления [7, 16]. В связи с тем, что аномальные уровни гормонов щитовидной железы могут приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям, опосредованным повреждением эндотелиальных клеток, разумно предположить, что данные нарушения являются синергетическими по развитию поздней преэклампсии [20]. Однако не исключается, что связь между изменениями функции щитовидной железы и преэклампсии может быть реципрокной [19]. При нормальном течении беременности повышение уровня эстрогенов вызывает удвоение концентрации тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) с последующим установлением нового равновесия между свободными и связанными гормонами щитовидной железы и значительным повышением общего уровня Т3 и Т4 [3, 19]. При преэклампсии же происходит сбой выработки эстрогенов из-за дисфункции плаценты, что и приводит к снижению уровней ТСГ, Т3, Т4 [10]. Также, согласно данным литературы, при развитии преэклампсии у пациенток наблюдается дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, проявляющийся в росте FMS-подобной тирозинкиназы 1 (SFLT-1) и снижении фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может предрасполагать пациенток к повышению сыровоточного ТТГ и гипотиреозу. Помимо перечисленных механизмов исследователи выявили высокую вероятность нарушения функции щитовидной железы у пациенток, перенесших преэклампсию, через 20 и более лет после родов [9].

Нельзя не отметить, что гипотиреоз у женщин репродуктивного возраста зачастую обусловлен аутоиммунными механизмами, ключевыми маркерами которых являются антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ). Тем не менее, некоторые исследования показывают, что они могут быть обнаружены и у людей с нормальным уровнем гормонов щитовидной железы и ТТГ [14, 15]. Мнения авторов относительно значения носительства АТ-ТПО у беременных пациенток с эутиреозом в развитии акушерских и перинатальных осложнений достаточно противоречивы. Остается открытым и вопрос о том, вызван ли риск реализации

преэклампсии с гипотиреозом или же с аутоиммунными реакциями как таковыми [1, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. В литературе не представлены работы, которые бы затрагивали вопросы роли гормонов тиреоидной оси и АТ-ТПО в реализации осложнений беременности при эутиреозе.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований роли гормонов щитовидной железы в развитии гестационных гипертензивных расстройств весьма гетерогенные, что может быть обусловлено переменными сроками гестации при оценке функции щитовидной железы, отсутствием контроля потенциально искажающих факторов и недостаточной статистической мощностью.

Целью исследования стал анализ влияния гормонов щитовидной железы на реализацию гипертензивных расстройств при беременности у пациенток с эутиреозом.

## Методика

В проспективное когортное исследование вошли 459 беременных женщин в возрасте от 19 до 44 лет, наблюдавшихся в женской консультации ОГБУЗ «Клинический родильный дом» г. Смоленска в 2019-2021 гг. Критерии включения: постановка на учет по беременности в женской консультации до 12 недель, отсутствие серьезных соматических заболеваний, в том числе заболеваний щитовидной железы, письменное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: выявленные при беременности заболевания щитовидной железы, многоплодная беременность, смена места жительства в гестационный период и невозможность дальнейшего наблюдения в женской консультации города Смоленск, отказ от дальнейшего участия в исследовании.

В ходе работы был проведен сбор анамнеза, изучены данные медицинской документации. В ходе исследования оценивались значения индекса массы тела (ИМТ) и гестационной прибавки веса у каждой участницы. Все пациентки выборки были разделены на 2 группы. В первую вошли 39 беременных с выявленными в гестационный период гипертензивными расстройствами: гестационная артериальная гипертензия или преэклампсия. Вторую (контрольную) группу составили оставшиеся 420 женщин с нормальным артериальным давлением. Также отдельно анализировались данные подгруппы пациенток только с преэклампсией ( $n=14$ ). Учитывая потенциальную роль прибавки веса в развитии гипертензивных расстройств, дополнительно производилось разделение на 3 группы по значению гестационного увеличения массы тела (ГУМТ) в соответствии с критериями Американского Института медицины (Institute of Medicine (IOM) в зависимости от исходного ИМТ. В рамках клинко-лабораторного обследования было произведено измерение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ( $T_{4_{св}}$ ), свободного трийодтиронина ( $T_{3_{св}}$ ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), а также антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) крови беременных женщин. Полученные образцы сыворотки венозной крови замораживались до температуры  $60-70^{\circ}\text{C}$ , затем транспортировались в клинко-диагностическую лабораторию ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где проводился лабораторный анализ. Определены уровни изучаемых гормонов щитовидной железы на иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT 2000 производства компании «Abbott Diagnostics».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ Jasp, version 0.18.3, Jamovi, version 2.3.28, MedCalc Statistical Software, version 20.109. Приводилось точное значение  $p$ . Нулевая гипотеза отвергалась при  $p \leq 0,05$ . Проверка количественных значений исследуемых параметров на нормальность осуществлялась при помощи построения частотных гистограмм и критерием Шапиро-Уилка. Количественные параметры с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – это среднее значение, а  $SD$  – это среднеквадратическое отклонение. Количественные значения с распределением, отличным от нормального, представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$  – это медиана,  $Q1$  – это нижний квартиль, а  $Q3$  – верхний квартиль. Для сравнения средних величин количественных признаков в группах с нормальным распределением был использован  $t$ -критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий). Если данные не подчинялись закону нормального распределения, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. На предварительном этапе был проведен анализ чувствительности, чтобы выяснить, различаются ли результаты расчетов в зависимости от статуса АТ-ТПО, АТ-ТГ и наличия хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Проверка нулевых гипотез об отсутствии различий между долями в таблицах  $2 \times 3$  проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости ( $p$ )

принимался равным 0,017 (с поправкой Бонферрони). Для оценки степени сопряженности признаков проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков и соблюдении условия гомоскедастичности) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального, и при использовании порядковой переменной). Для оценки дополнительного фактора при анализе взаимодействия 2 переменных был проведен дисперсионный анализ с учетом ковариат (ANCOVA). Также был проведен логистический регрессионный анализ с гипертензивными расстройствами в период беременности в качестве зависимой переменной и тиреоидными гормонами в качестве независимых (переменных-предикторов). Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

## Результаты исследования

Средний возраст участниц исследования составил  $28,9 \pm 5,2$  лет. У 39 женщин (8,5%) во время беременности были выявлены гестационная артериальная гипертензия или преэклампсия, в то время как у оставшихся 420 пациенток (91,5%) было нормальное артериальное давление. В настоящем исследовании преэклампсия осложнила течение беременности 14 женщин (3,0%). Из них ранняя преэклампсия (до 34 недель гестации) была выявлена у 8 пациенток, а поздняя (после 34 недель гестации) – у 6. Тяжелое течение преэклампсии наблюдалось у 8 беременных, умеренное – у 6. В таблице 1 представлены клиничко-анамнестические данные и результаты лабораторных исследований женщин основной и контрольной групп, а также отдельно группы пациенток с преэклампсией.

Таблица 1. Клиничко-лабораторные данные пациенток с гипертензивными расстройствами

Клиничко-лабораторные данные	Гипертензивные расстройства при беременности, n=39		Контрольная группа, n=420
	Все случаи, n=39	в т.ч. преэклампсия, n=14	
Возраст, годы	$29,3 \pm 5,9$	$30,5 \pm 4,9$	$28,8 \pm 5,1$
Прегравидарный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2 (22,9; 29,4)*	26,9 (24,5; 29,4)*	22,6 (20,27; 25,24)
T <sub>4</sub> <sub>св</sub> , пмоль/л	$9,9 \pm 1,4^*$	$9,8 \pm 1,4$	$10,7 \pm 1,7$
T <sub>3</sub> <sub>св</sub> , пмоль/л	$5 \pm 1,1^*$	$5 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,9$
ТТГ, мМЕ/л	1,37 (0,88; 1,71)	1,33 (0,9; 1,5)	1,34 (0,89; 0,88)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

Медиана по прегравидарному ИМТ женщин с гипертензивными расстройствами составила 25,2 (22,9; 29,4) кг/м<sup>2</sup> и была статистически значимо выше, чем в группе контроля – 22,6 (20,27; 25,24) кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ . Та же закономерность наблюдалась и у пациенток с преэклампсией ( $p < 0,001$ ). Для данной подгруппы медиана по уровню ИМТ составила 26,9 (24,5; 29,4) кг/м<sup>2</sup>. Статистически значимых отличий по возрасту не обнаружено как для женщин с гипертензивными расстройствами ( $p = 0,597$ ), так и для пациенток с преэклампсией ( $p = 0,239$ ).

Среди анализируемых гормонов щитовидной железы статистически значимые отличия между группами выявлены для значений свободного тироксина и свободного трийодтиронина. По сравнению с группой контроля у беременных с гипертензивными расстройствами средние значения T<sub>4</sub><sub>св</sub> были ниже:  $10,7 \pm 1,7$  пмоль/л против  $9,9 \pm 1,4$  пмоль/л ( $p = 0,01$ ). Средний уровень свободного трийодтиронина, напротив, был выше в группе гипертензивных расстройств и составил  $5 \pm 1,1$  пмоль/л ( $p = 0,046$ ). Для подгруппы преэклампсии статистически значимых отличий как по уровню T<sub>4</sub><sub>св</sub> ( $p = 0,081$ ), так и T<sub>3</sub><sub>св</sub> ( $p = 0,282$ ) обнаружено не было. Также важно отметить, что между женщинами с ранней и поздней преэклампсией по уровню тиреоидных гормонов существенной разницы не выявлено. То же характерно и для степени преэклампсии: показатели гормонов щитовидной железы в группах с умеренной и тяжелой преэклампсией статистически значимо не отличались. Отсутствие закономерностей в данном случае может быть связано с небольшим количеством пациенток в каждой из описываемых подгрупп.

При анализе значений концентрации гормонов щитовидной железы в настоящем исследовании важно было учесть наличие антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. На предварительном этапе был проведен анализ чувствительности, чтобы определить различия в связи между уровнем тиреоидных гормонов и гипертензивными расстройствами в зависимости от статуса антител. Результаты для свободного тироксина в общей популяции ( $t = 2,571$ ,  $df = 457$ ,  $p = 0,01$ ) и у женщин выборки после исключения пациенток с положительным анализом на АТ-ТПО ( $t = 2,177$ ,  $df = 401$ ,

$p=0,03$ ) существенно не отличались. Для антител к тиреоглобулину результаты по уровню  $T4_{св}$  были практически одинаковыми: для общей популяции ( $t=2,571$ ,  $df=457$ ,  $p=0,01$ ) и среди женщин без положительного анализа на АТ-ТГ ( $t=2,462$ ,  $df=436$ ,  $p=0,014$ ). Аналогичные результаты получены и при анализе чувствительности для  $T3_{св}$ : полученные значения в общей популяции ( $t=-2,001$ ,  $df=457$ ,  $p=0,046$ ), в выборке без женщин с положительным анализом на АТ-ТГ ( $t=-2,307$ ,  $df=436$ ,  $p=0,022$ ) и без пациенток с положительным анализом на АТ-ТПО ( $t=-2,413$ ,  $df=401$ ,  $p=0,016$ ) значимо не отличались. Также важно было оценить влияние такого фактора как наличие хронической артериальной гипертензии. При исключении женщин с ХАГ из числа пациенток исследования результаты практически не изменились как для свободного тироксина ( $t=2,465$ ,  $df=446$ ,  $p=0,014$ ), так и для свободного трийодтиронина ( $t=-2,355$ ,  $df=446$ ,  $p=0,019$ ).

Помимо изучения значений уровня тиреоидных гормонов в анализируемых группах была произведена оценка динамики изменения их концентрации в течение гестационного периода. По результатам корреляционного анализа в настоящем исследовании коэффициент корреляции Пирсона для  $T4_{св}$  был равен  $-0,517$  (95% ДИ:  $-0,581$ – $-0,447$ ),  $p<0,001$ ), а для  $T3_{св}$  данный показатель составил  $-0,25$  (95% ДИ:  $-0,334$ – $-0,162$ ),  $p<0,001$ ). Соответственно, значения  $T4_{св}$  и  $T3_{св}$  были статистически значимо выше на более ранних сроках беременности в данном исследовании. Коэффициент корреляции Спирмена для ТТГ был равен  $0,172$  (95% ДИ:  $0,081$ – $0,259$ ,  $p<0,001$ ), следовательно, уровень ТТГ крови женщин изучаемой выборки, напротив, был выше на более поздних сроках беременности. Тем не менее, срок гестации, в который производился забор крови у пациенток, не был статистически значимо связан с развитием гипертензивных расстройств ( $p=0,121$ ).

Что касается гестационной прибавки веса, для оценки влияния данного параметра на возникновение гипертензивных расстройств некорректно использовать количественное значение ГУМТ. Дело в том, что границы нормы прибавки веса для женщин с разной исходной массой тела будут отличаться. Поэтому в расчетах были использованы категории гестационной прибавки веса (недостаточная, рекомендуемая, чрезмерная), сформированные исходя из прегравидарного индекса массы тела каждой пациентки выборки (табл. 2).

Таблица 2. Гипертензивные расстройства у женщин с разным гестационным увеличением массы тела

Категория гестационной прибавки массы тела	Гипертензивные расстройства	Группа контроля
Недостаточная	2 (5,2%)	72 (17,2%)
Рекомендуемая	10 (25,6%)*	171 (40,8%)
Чрезмерная	27 (69,2%)*	176 (42%)

Примечание: \* –  $p\leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони) в сравнении с группой контроля

Частота встречаемости разных категорий гестационной прибавки веса в анализируемой группе отличалась от аналогичных показателей в группе контроля ( $\chi^2_{(2)}=11,254$ ,  $p=0,004$ ). Среди женщин с гипертензивными расстройствами статистически значимо чаще встречались пациентки с чрезмерной гестационной прибавкой массы тела в сравнении с группой контроля: 69,2% против 42,0%. Рекомендуемое количество килограммов, напротив, чаще набирали женщины с нормальным артериальным давлением: 40,8% против 25,6% для группы гипертензивных расстройств. При попарных сравнениях между группами с недостаточной и рекомендуемой прибавкой веса статистически значимых отличий не обнаружено ( $p=0,334$ ). Для женщин с преэклампсией по категориям ГУМТ существенных отличий выявлено не было ( $p=0,518$ ).

Как было описано ранее, на возникновение гипертензивных расстройств в гестационный период влияет прегравидарный ИМТ женщины, который также может иметь связь с гормонами щитовидной железы в период беременности. Действительно, по результатам корреляционного анализа в настоящем исследовании коэффициент корреляции Пирсона для  $T4_{св}$  был равен  $-0,117$  (95% ДИ:  $-0,206$ – $-0,026$ ),  $p=0,012$ ), а для  $T3_{св}$  данный показатель составил  $0,242$  (95% ДИ:  $0,153$ – $0,326$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, с увеличением значения прегравидарного ИМТ женщины уровень свободного тироксина в гестационный период снижался, а свободного трийодтиронина – повышался. Для ТТГ статистически значимой взаимосвязи не выявлено ( $p=0,161$ ).

Для рассмотрения значений ИМТ при оценке различий по уровню тироксина в изучаемых группах был проведен дисперсионный анализ с учетом ковариат – ANCOVA (рис.1). По результатам ANCOVA было выявлено, что между концентрацией  $T4_{св}$  в крови беременной женщины и наличием гипертензивных расстройств в период гестации имеется статистически значимая связь даже с поправкой на ИМТ женщины до беременности:  $F(1,456) = 4,97$ ,  $p=0,026$ ,  $\omega^2=0,009$ . Однако

взаимодействие между прегравидарным ИМТ и развитием гипертензивных расстройств в рамках данного анализа (Прегравидарный ИМТ\*Гипертензивные расстройства) в гестационный период оказалось статистически не значимым ( $p=0,954$ ). Это означает, что связь между ИМТ пациентки до беременности и  $T4_{св}$  остается прежней как в группе с гипертензивными расстройствами, так и среди женщин с нормальным артериальным давлением.

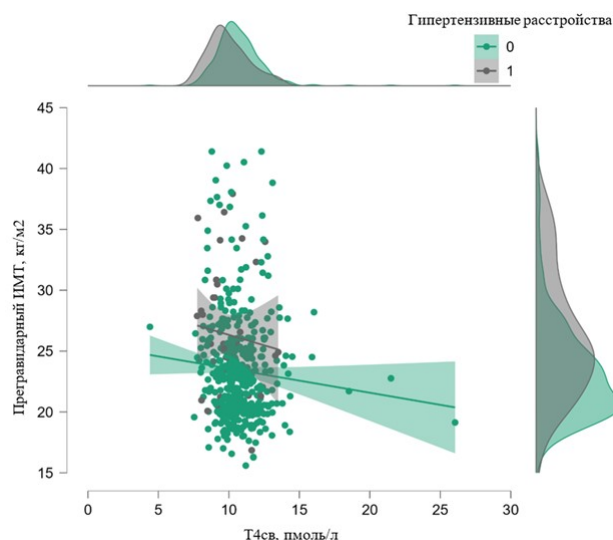


Рис. 1. Связь между уровнем свободного тироксина ( $T4_{св}$ ) у беременных и прегравидарным ИМТ в анализируемых группах. 1 – женщины с гипертензивными расстройствами в гестационный период, 0 – женщины с нормальным артериальным давлением

Уровень  $T3_{св}$  имел статистически значимую связь с прегравидарным ИМТ с учетом группы гипертензивных расстройств ( $F(1, 456) = 8,43, p=0,004, \omega^2=0,016$ ). Однако взаимодействие между прегравидарным ИМТ и развитием гипертензивных расстройств (Прегравидарный ИМТ\*Гипертензивные расстройства) в гестационный период также оказалось статистически не значимым ( $p=0,621$ ). Соответственно, для данного гормона справедлив аналогичный вывод: связь между ИМТ и  $T3_{св}$  сохраняется как в группе с гипертензивными расстройствами, так и среди женщин с нормальным артериальным давлением.

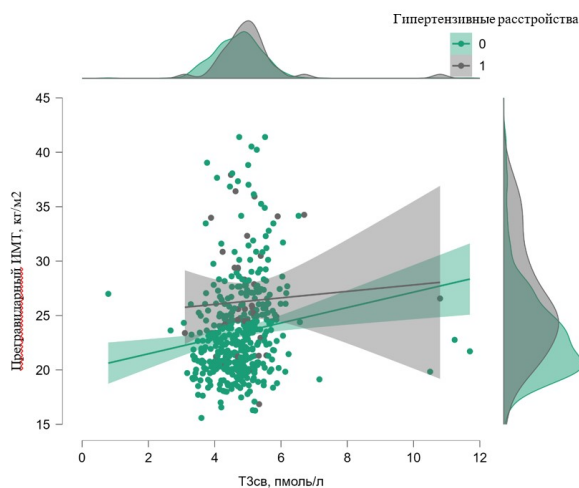


Рис. 2. Связь между уровнем свободного трийодтиронина ( $T3_{св}$ ) у беременных и прегравидарным ИМТ в анализируемых группах. 1 – женщины с гипертензивными расстройствами в гестационный период, 0 – женщины с нормальным артериальным давлением

Из графиков видно, что между концентрацией  $T3_{св}$  в крови беременной женщины и прегравидарным ИМТ есть положительная связь, и отрицательная – между уровнем  $T4_{св}$  и ИМТ. Причем, при одинаковых значениях  $T4_{св}$  и  $T3_{св}$  у женщин с гипертензивными расстройствами был более высокий ИМТ до беременности. Таким образом, ИМТ до беременности – это важный показатель в контексте исследуемого процесса и потенциальный конфаундер. В этой связи при оценке влияния уровней  $T4_{св}$  и  $T3_{св}$  в крови беременной женщины на развитие гипертензивных расстройств в гестационный период необходимо принимать во внимание прегравидарный ИМТ будущей матери.

По данным некоторых современных научных публикаций, существует взаимосвязь между концентрацией гормонов щитовидной железы в организме беременной женщины и прибавкой веса в гестационный период. В настоящем исследовании по результатам корреляционного анализа между уровнем ТТГ и категорией гестационной прибавки веса статистически значимой взаимосвязи не обнаружено ( $p=0,583$ ). Однако была выявлена слабая положительная связь между категорией гестационной прибавки веса и уровнем  $T3_{св}$  у беременной женщины:  $r_s=0,137$ , 95% ДИ: 0,045-0,255,  $p=0,003$ . Для значения  $T4_{св}$  данный показатель составил -0,125 (95% ДИ: -0,215-(-0,034),  $p=0,007$ ), соответственно, более высокие концентрации свободного тироксина в крови беременных женщин в данном исследовании были статистически значимо связаны с более низкой категорией гестационной прибавки веса. Таким образом, количество килограммов, которые женщина набрала в гестационный период, также может оказывать влияние на связь между изучаемыми гормонами щитовидной железы и возникновением гипертензивных расстройств.

Наконец, для анализа вероятности возникновения гипертензивных расстройств в гестационный период по имеющимся концентрациям тиреоидных гормонов в крови беременной женщины был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. Важно было учесть воздействие всех перечисленных выше статистически значимых факторов. После предварительного анализа методом последовательного подбора предикторов по Вальду в качестве независимых переменных остались: уровень  $T4_{св}$ ,  $T3_{св}$ , прегравидарный ИМТ женщины, ГУМТ. Все переменные оказались статистически значимыми. Получена модель со следующими выходными параметрами:  $R^2_N=0,142$ ,  $AIC=247,3$ ,  $\chi^2=29,6$ ,  $df=454$ ,  $p<0,001$ . Уровень свободного тироксина крови являлся статистически значимым предиктором развития гипертензивных расстройств в гестационный период (ОШ 0,713, 95% ДИ: 0,55-0,924,  $p=0,011$ ), как и уровень  $T3_{св}$  (ОШ 1,534, 95% ДИ: 1,09-2,157,  $p=0,014$ ) с поправкой на гестационную прибавку веса и значение прегравидарного ИМТ. При росте концентрации  $T4_{св}$  на 1 пмоль/л в крови беременной женщины шанс возникновения гипертензивных расстройств в гестационный период снижался в 1,4 раза (рис.3). При увеличении уровня  $T3_{св}$  на 1 пмоль/л, напротив, шанс возникновения гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии возрастал в 1,5 раза (рис.4). Важно отметить, что данные результаты могут быть применимы для генеральной совокупности лишь в пределах использованного в исследовании диапазона значений  $T4_{св}$  и  $T3_{св}$ .

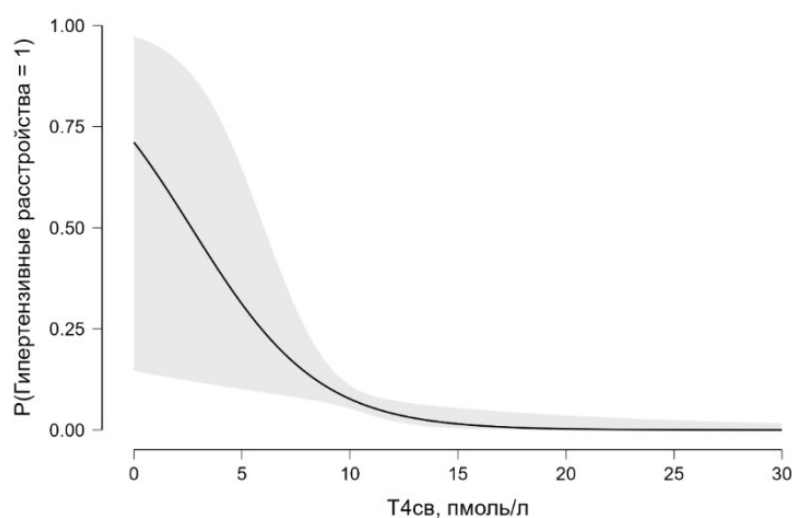


Рис. 3. Изменение предсказанной вероятности развития гипертензивных расстройств в гестационный период при увеличении концентрации  $T4_{св}$  в крови беременной женщины. P – предсказанная вероятность

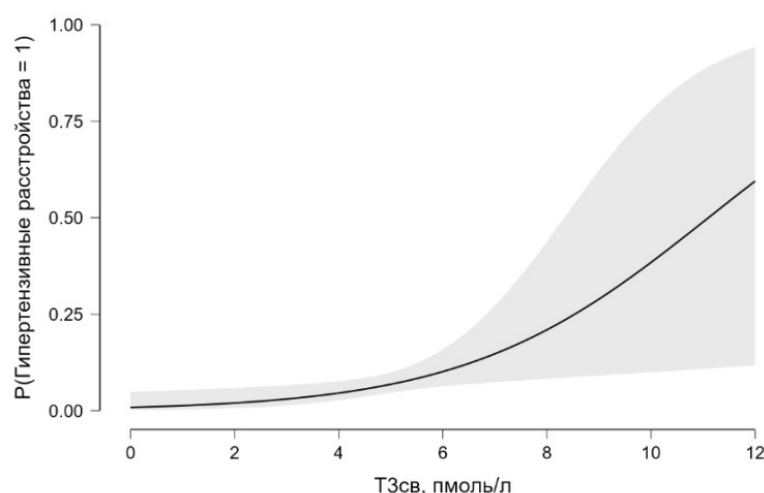


Рис. 4. Изменение предсказанной вероятности развития гипертензивных расстройств в гестационный период при увеличении концентрации ТЗ<sub>св</sub> в крови беременной женщины. Р – предсказанная вероятность

Что касается прегравидарного веса женщин, при более высоком значении ИМТ до беременности, как и ожидалось, происходило повышение шансов развития гипертензивных расстройств в гестационный период (ОШ 1,134, 95% ДИ: 1,055-1,219,  $p < 0,001$ ). Более высокое значение гестационной прибавки веса также повышало шанс развития гипертензивных расстройств при беременности (ОШ 1,078, 95% ДИ: 1,003-1,159,  $p = 0,041$ ).

## Заключение

Уровни Т4<sub>св</sub> и ТЗ<sub>св</sub> в крови беременной женщины статистически значимо влияют на развитие гипертензивных расстройств в гестационный период с поправкой на значение прегравидарного индекса массы тела женщины и гестационную прибавку веса. Шанс развития гипертензивных расстройств при беременности увеличивается с ростом концентрации ТЗ<sub>св</sub> в крови беременной женщины (ОШ 1,534, 95% ДИ: 1,09-2,157,  $p = 0,014$ ) и, напротив, снижается при увеличении значения Т4<sub>св</sub> (ОШ 0,713, 95% ДИ: 0,55-0,924,  $p = 0,011$ ). Связи между уровнем ТТГ в организме беременной женщины и наличием гипертензивных расстройств в гестационном периоде не обнаружено.

## Литература (references)

1. Гринь Н.О., Серкин Д.М., Серебрякова О.В. Особенности развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №6-1. [Grin' N.O., Serkin D.M., Serebrjakova O.V. Osobennosti razvitija jendotelial'noj disfunkcii u pacientov s tireotoksikozom // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2022. – N6-1. (in Russian)]
2. Оранская А.Н. Патология щитовидной железы и беременность // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – №19(31). – С. 24-33. [Oranskaja A.N. Jefferktivnaja farmakoterapija. – 2023. – N19(31). – P. 24-33. (in Russian)]
3. Прилуцкий А.С., Глушич С.Ю. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №5(69). – С. 140-146. [Priluckij A.S., Glushich S.Ju. Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal. – 2015. – N5(69). – P. 140-146. (in Russian)]
4. Ekka S.C., Sinha M.B.K., Kumari A. A study of autoimmune thyroid disease in pregnant women and its effect on fetal and maternal outcome // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2024. – V.13(11). – P. 4916-4925.
5. Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Bliddal S., Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism // Endocrine. – 2023. – V.84. – P. 301-308.



6. Geng X., Chen Y., Li S., Wang W., Wu W., Sun C., Li N., Wang L. Systematic review and meta-analysis on the influence of thyroid dysfunction in early pregnancy on pregnancy outcomes under ultrasound guidance // *Annals of Palliative Medicine*. – 2022. – V.11(3). – P. 1001-1016.
7. Hajifoghaha, M., Teshnizi, S.H., Forouhari, S. et al. Association of thyroid function test abnormalities with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – V. 22 (240).
8. Hou L., Li X., Zhang G., Xi C. et al. Transiently impaired endothelial function during thyroid hormone withdrawal in differentiated thyroid cancer patients // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. –14:1164789.
9. Jain P., Devi R. Thyroid hormonal status in pregnancy and preeclampsia and its correlation with maternal age and parity // *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. – 2017. –V.7(1). – P. 1-7.
10. Khaliq F., Singhal U., Arshad Z., Hossain M.M. Thyroid functions in pre-eclampsia and its correlation with maternal age, parity, severity of blood pressure and serum albumin. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 1999. –V.43(2). – P. 193-198.
11. Krassas G., Karras S.N., Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues // *Hormones (Athens)*. – 2015. – V.14(1). – P. 59-69.
12. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – V.105(5). – P. e2015-2023.
13. Liu W.Y., Zhu Y.T., Xu X.M. et al. Associations of Thyroid Function Tests with Lipid Levels and Adverse Pregnancy Outcomes During the First Trimester // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2022. – V.15. – P. 973-981.
14. Lundgaard M.H., Sinding M.M., Sørensen A.N. et al. Maternal hypothyroidism and the risk of preeclampsia: a Danish national and regional study // *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. – 2024. – V.10(1):16.
15. Macchia de Sánchez C. L., Sánchez-Flórez J. A. Prevalence of thyroid autoimmunity in a population of pregnant women in Santa Marta, Magdalena (Colombia) // *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. – 2018. – V. 69. – N4. – P. 260-269.
16. Marwa A.M., Haddad N.I., Hussein E.A. Correlations of Serum Vitamin D and Thyroid Hormones with Other Biochemical Parameters in Iraqi Pregnant Women with Preeclampsia Disease // *Journal of Global Pharma Technology*. – 2019. – V.11(2). – P. 441-450.
17. Medjedovic E., Stanojevic M., Kurjak A. et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and preeclampsia // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2022. – V.50(7). – P. 904-909.
18. Reische E.C., Männistö T., Purdue-Smithe A. et al. The Joint Role of Iodine Status and Thyroid Function on Risk for Preeclampsia in Finnish Women: a Population-Based Nested Case-Control Study // *Biological Trace Element Research*. – 2021. – V.199 (6). – P. 2131-2137.
19. Sadiq A.M. et al. Subclinical hypothyroidism with preeclampsia // *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. – 2016. – V.7(3). – P. 1536-1544.
20. Saif A., Mousa S., Assem M., Tharwat N., Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidis // *Endocrine Connections*. – 2018. – V.7(10). – P. 1075-1080.
21. Toloza F.J.K., Derakhshan A., Männistö T. et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2022. – V.10(4). – P. 243-252.
22. Yuan N., Sun J., Li Z. et al. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody positivity and pregnancy-related and fetal outcomes in Euthyroid women: A single-center cohort study // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. – V.20 (491).

### Информация об авторах

*Гибадуллина Яна Эркиновна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yanagib@mail.ru.

*Абакумова Ксения Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России., E-mail: rokusaeva.kseniya@mail.ru

*Покусаева Вита Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2025

Принята к печати 25.09.2025