

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гибадуллина Яна Эркиновна

**МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ
ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕСТАЦИОННОГО УВЕЛИЧЕНИЯ ВЕСА И
СВЯЗАННЫХ С НИМ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Покусаева Вита Николаевна

Смоленск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Влияние патологического гестационного увеличения массы тела на течение беременности и перинатальные исходы	17
1.2 Функция щитовидной железы и метаболизм	21
1.3 Влияние гормонов тиреоидной оси на гестационное увеличение массы тела	25
1.4 Специфические маркеры биохимического скрининга I триместра и масса тела женщины при беременности	30
1.5 Роль витамина D в гестационном периоде	33
1.6 Витамин D и гестационное увеличение массы тела	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Общая характеристика исследования	40
2.2 Характеристика обследованных пациенток	40
2.3 Методы исследования	45
2.4 Статистическая обработка результатов	52
2.5 Особенности течения беременности и родов у пациенток исследуемой выборки	54
2.6 Оценка течения беременности и родов у женщин в исследуемых группах ...	57
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ГЕСТАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И ПОКАЗАТЕЛИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА	69
3.1 Влияние показателей тиреоидного статуса на гестационное увеличение массы тела	69
3.2 Иные потенциальные предикторы, оказывающие влияние на взаимодействие гормонов тиреоидной оси с гестационной прибавкой веса	77

3.3 Вклад гормонов щитовидной железы в чрезмерное и недостаточное гестационное увеличение массы тела	82
3.4 Роль гормонов тиреоидной оси в реализации осложнений беременности, связанных с исходной массой тела и ее гестационным увеличением	89
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. GESTАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ	92
4.1 Влияние прегравидарного индекса массы тела на взаимодействие биохимических маркеров с гестационным увеличением массы тела	94
4.2 Вклад биохимических маркеров в чрезмерную и недостаточную гестационную прибавку веса	99
4.3 Роль биохимических маркеров в реализации осложнений беременности, связанных с исходной массой тела и ее гестационным увеличением	102
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. GESTАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И ВИТАМИН D	105
5.1 Обеспеченность витамином D беременных женщин Смоленска	105
5.2 Влияние уровня витамина D в крови беременных женщин на значение гестационного увеличения массы тела	110
5.3 Роль прегравидарного индекса массы тела женщины в развитии дефицита витамина D при беременности	112
5.4 Модифицирующая роль уровня витамина D в развитии осложнений беременности, обусловленных патологическим гестационным увеличением массы тела	115
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	116
6.1 Гормоны тиреоидной оси и гестационное увеличение массы тела	122
6.2 Уровень биохимических маркеров в крови женщины в первом триместре беременности и гестационная прибавка веса	130

6.3 Витамин D и гестационное увеличение массы тела	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	146
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Состояния и заболевания, ассоциированные с патологией обмена веществ, с каждым годом приобретают все большую актуальность [68, 129]. Особую значимость метаболические нарушения приобретают у женщин, стремящихся реализовать свою репродуктивную функцию. Эпидемиологические исследования последовательно демонстрируют, что 30% из них вступают в беременность с ожирением и 40% имеют чрезмерный прирост веса в период беременности [151, 171]. Установлено, что ожирение и избыточный вес беременной женщины связаны с повышенным риском возникновения преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии (ГАГ), гестационного сахарного диабета (ГСД), преждевременных родов и макросомии плода [174]. Патологические отклонения гравидарного прироста веса также увеличивают вероятность неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [143]. Чрезмерная и недостаточная прибавка веса связаны с повышенным риском возникновения артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, макросомии и задержки роста плода, перенашивания, преждевременных и оперативных родов [51, 78, 85, 108]. В связи с этим профилактика патологических девиаций гестационной прибавки веса женщины представляется крайне важным управляемым фактором в аспекте снижения частоты неблагоприятных исходов беременности. Однако контроль массы тела во время беременности остается одной из наиболее сложных для реализации проблем практической медицины. Попытки влияния на образ жизни беременной, ее питание и физическую активность далеко не всегда находят отклик у беременной, что препятствует их успешной реализации. Кроме того, дисбаланс поступающей и растрачиваемой энергии, который лежит в основе патологического прироста массы тела в период гестации, модифицируется множеством эндо- и экзогенных факторов, которые требуют индивидуализации рекомендаций для каждой конкретной женщины [5,

102]. С течением времени становится очевидным, что любые превентивные меры могут быть эффективны только при достаточном знании этиологических факторов и понимании механизмов, лежащих в основе неадекватного увеличения веса в период беременности.

Гестационное увеличение массы тела (ГУМТ) является сложным физиологическим процессом, включающим множество компонентов. Говоря об актуальности рассматриваемой темы, необходимо подчеркнуть, что звенья патогенеза патологического увеличения массы тела до настоящего времени не до конца ясны. Продолжается поиск факторов, в том числе эндокринных, связанных с нарушениями гестационного метаболизма.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что регуляция обмена веществ при физиологической беременности, прежде всего, связана с действием плацентарных гормонов [60, 148]. Влияние других эндокринных факторов на вес беременной женщины изучено существенно меньше. Только в последние годы начали проводиться исследования, изучающие влияние функции щитовидной железы на метаболизм беременной женщины [19, 36, 112]. Установлено, что тиреоидные гормоны играют важную роль в сохранении беременности и правильном протекании целого ряда физиологических процессов. Они незаменимы для роста, созревания мозга и нейропсихического развития ребенка [170]. Уровень гормонов щитовидной железы прочно связан с массой тела вне беременности [113, 152]. Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи показателей тиреоидного статуса с увеличением веса женщины во время беременности, пока недостаточно изучены. Например, ощущим недостаток информации о связи гормонов тиреоидной оси с прибавкой массы тела при эутиреозе у беременных с разным исходным весом. Изучение этого вопроса может пролить свет на патогенетические механизмы патологического ГУМТ и представляет интерес с

точки зрения поисков ранних маркеров нарушений функции щитовидной железы в будущем.

Среди других потенциальных механизмов реализации патологического гестационного увеличения веса предполагается действие витамина D [179]. Являясь жирорастворимым, витамин D имеет достаточно широкий спектр физиологических эффектов. Дефицит витамина D у будущей матери в гестационном периоде является серьезной проблемой общественного здравоохранения [59]. По данным мировой литературы, низкая обеспеченность витамином D сопровождает беременность 85% женщин в европейских странах [64]. Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D» беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактические дозировки витамина D, относятся в группу риска по тяжелому дефициту данного микронутриента [7]. Показана связь дефицита витамина D с развитием ряда гестационных осложнений, включая преждевременные роды, гестационные гипертензивные осложнения, сахарный диабет, плацентарные нарушения [52, 71, 93, 99]. По результатам отдельных научных работ, метаболизм витамина D в организме женщины при беременности может иметь потенциальное влияние на гестационную прибавку веса [61, 64, 75, 141]. Однако большинство аспектов данного раздела еще не раскрыты. Дальнейшие исследования для решения вопросов в рамках обозначенной темы могут быть использованы в индивидуализации рекомендаций для профилактики дефицита витамина D в организме женщины при беременности и возникновения ассоциированных осложнений у матери и плода, в том числе патологического ГУМТ.

Нельзя не отметить интерес авторов к проблеме влияния плацентарных маркеров на обменные процессы в организме беременной женщины. Хорошо известно, что преэклампсия и задержка роста плода, являются плацента-ассоциированными осложнениями беременности, и в том числе могут быть связаны с метаболизмом матери [2, 42, 87, 181]. Представляется актуальным обнаружение новых закономерностей в аспекте влияния плацентарных

метаболитов не только на изменение веса беременной женщины, но и опосредованное влияние ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека на акушерские и перинатальные осложнения, ассоциированные с патологическим ГУМТ.

Таким образом, анализ современных данных по рассматриваемой теме демонстрирует существенный дефицит информации о влиянии эндокринных факторов, в том числе гормонов тиреоидной оси, витамина D, плацентарных маркеров на обмен веществ и гестационное увеличение массы тела. При не очень большом числе исследований по данной проблеме информация часто имеет противоречивые трактовки. И несмотря на появление отдельных зарубежных статей, ощущим недостаток научных работ, оценивающих связь между изменением веса женщины при беременности и эндогенными факторами, регулирующими обменные процессы в период беременности, а также их совместное воздействие на развитие метаболически ассоциированных гестационных осложнений (преэклампсии, гестационного сахарного диабета, макросомии плода и т.д.). Обнаружение закономерностей в обозначенном вопросе потенциально может открыть новую возможность контроля гестационного увеличения веса и связанных с ним гравидарных и постгравидарных осложнений.

Цель исследования

Усовершенствование профилактики метаболически ассоциированных осложнений беременности при эутиреозе путем разработки прогностических моделей патологического гестационного увеличения массы тела, базирующихся на оценке его связи с показателями тиреоидного статуса, витамина D и биохимических маркеров I триместра.

Задачи исследования

1. Определить частоту и структуру патологических девиаций гестационного увеличения массы тела (недостаточного и чрезмерного) в когорте беременных женщин с эутиреозом и проанализировать его связь с развитием осложнений беременности.
2. Исследовать взаимосвязь показателей тиреоидного статуса (ТТГ, $T4_{св}$, $T3_{св}$) с прегравидарной массой тела и её гестационным увеличением у женщин с эутиреозом, а также оценить влияние гормонов тиреоидной оси на возникновение осложнений беременности, связанных с патологическими девиациями прибавки массы тела.
3. Определить обеспеченность витамином D у беременных с эутиреозом, а также оценить взаимосвязь уровня 25(OH)D с величиной гестационного увеличения массы тела и его роль в развитии ассоциированных с прибавкой веса осложнений беременности.
4. Проанализировать ассоциацию биохимических маркеров первого триместра беременности (РАРР-А и β -ХГЧ) с гестационным увеличением массы тела и их влияние на реализацию осложнений, связанных с патологической прибавкой веса.
5. На основании полученных результатов разработать прогностические модели для расчета индивидуального значения гестационного увеличения массы тела и вероятности его патологических девиаций у беременных с эутиреозом.

Научная новизна исследования

Впервые в российской популяции (г. Смоленск) проведено комплексное проспективное исследование связи показателей гормонов тиреоидной оси, витамина D и плацентарных биохимических маркеров с патологическим увеличением массы тела при беременности и ассоциированными осложнениями у пациенток с нормальной функцией щитовидной железы.

Впервые в России получены данные о распространенности патологического увеличения массы тела при беременности в когорте эутиреоидных женщин.

Установлено, что у беременных женщин с сохранной функцией щитовидной железы (эутиреозом) уровни тиреоидных гормонов (свободный тироксин и свободный трийодтиронин) являются значимыми предикторами патологического гестационного увеличения массы тела (как недостаточного, так и чрезмерного). Обнаружена обратная связь между абсолютными значениями свободного тироксина и гестационного увеличения массы тела, а также прямая - между свободным трийодтиронином и гестационным увеличением массы тела с поправкой на прегравидарный индекс массы тела женщины.

Продемонстрировано, что у беременных с эутиреозом снижение уровня свободного тироксина в крови и повышение уровня свободного трийодтиронина ассоциированы с развитием гестационных гипертензивных расстройств. При этом гормоны щитовидной железы у беременных с эутиреозом не влияют на вероятность развития гестационного диабета и макросомии плода, ключевыми предикторами которых остаются прегравидарный индекс массы тела женщины и абсолютное значение гестационного прироста массы тела.

На большой выборке беременных с эутиреозом выявлена критически низкая обеспеченность витамином D у жительниц Смоленска: дефицит и недостаточность зафиксированы у 97,7% женщин. Также установлена сезонная динамика микронутриента и отрицательная корреляция уровня 25-гидроксивитмаина D с прегравидарным индексом массы тела и сроком гестации. В условиях популяционного дефицита витамина D не обнаружено его влияния на величину гестационного увеличения массы тела и развитие ассоциированных осложнений.

Доказано, что биохимический маркер I триместра PAPP-A имеет слабую положительную связь с гестационным увеличением массы тела, но не обладает достаточной предиктивной ценностью для прогнозирования патологической прибавки веса при эутиреозе. Продемонстрировано, что значение β -ХГЧ в I триместре имеет положительную связь с возникновением гестационной

артериальной гипертензии, а при повышении уровня PAPP-A в I триместре возрастает вероятность развития макросомии плода.

Теоретическая и практическая значимость

Работа вносит вклад в понимание роли гормонов тиреоидной оси и биохимических маркеров I триместра в регуляции увеличения массы тела при физиологической беременности у женщин с сохранной функцией щитовидной железы. Изучена значимость тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ($T4_{св}$) и трийодтиронина ($T3_{св}$) в условиях эутиреоза как самостоятельных регуляторов гестационного увеличения массы тела, что расширяет понимание эндокринных механизмов, не связанных с дисфункцией щитовидной железы.

Разработаны практические инструменты для клиницистов:

- Определены пороговые значения $T3_{св}$ и $T4_{св}$ во II и III триместрах, которые позволяют выделить когорту беременных с высоким риском патологической гестационной прибавки массы тела.

- Разработаны модели прогнозирования величины ГУМТ и вероятности чрезмерного увеличения массы тела на основе уровней $T4_{св}$, $T3_{св}$, PAPP-A, прегравидарного ИМТ и паритета родов для персонализации профилактических мероприятий. Описанные формулы позволяют врачам амбулаторного звена перейти от среднестатистической модели к индивидуальному прогнозированию величины гестационного увеличения массы тела для принятия мер по профилактике ассоциированных гестационных осложнений.

- Получены данные, характеризующие высокую распространённость дефицита витамина D у беременных Центрального региона России и его зависимость от индекса массы тела, сезона года и срока гестации, что формирует научную основу для обоснования прегравидарной коррекции. Результаты работы послужили основанием для изменения подхода к назначению препаратов

колекальциферола в период беременности. Предложено ввести рутинный скрининг обеспеченности витамином D на прегравидарном этапе и в период беременности, а также, с учётом эпидемиологии региона, рекомендована профилактическая дотация колекальциферола на протяжении всей беременности в дозе 800-2000 МЕ/сут всем беременным при отсутствии результатов скрининга 25-гидроксивитамина D.

Методология исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. В окончательный анализ вошли 552 беременные женщины, вставшие на учет в женских консультациях города Смоленска. Этапы формирования выборки, заполнения информированного согласия, сбора анамнеза, забор крови проведены на клинических базах СГМУ. Наблюдение и обследование пациенток осуществлялось с момента постановки на учет по беременности в женской консультации согласно действовавшим клиническим рекомендациям. Были проанализированы особенности анамнеза и течения беременности и родов у всех пациенток выборки.

Лабораторный анализ крови для определения концентрации ТТГ, $T4_{св}$, $T3_{св}$ и антитиреоидных антител, кальцидиола методом хемилюминесцентного иммуноанализа проводился в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оценка уровней PAPP-A и β -ХГЧ в крови проведена в рамках комбинированного скринингового исследования I триместра беременности в медико-генетической консультации г. Смоленска.

Все женщины в выборке были разделены на группы по значению гестационной прибавки веса – недостаточная, рекомендуемая, чрезмерная в зависимости от исходного ИМТ. Проведен комплексный статистический анализ связи гормонов тиреоидной оси, витамина D и биохимических маркеров 1-го

триместра беременности с гравидарным увеличением веса при учете прегравидарного индекса массы тела. Изучено их влияние на реализацию метаболически опосредованных осложнений беременности при патологическом гестационном увеличении веса.

Положения, выносимые на защиту

1. Установленная высокая частота патологического гестационного увеличения массы тела у беременных с эутиреозом (60,1%), в том числе чрезмерного, ассоциированного с развитием гестационной артериальной гипертензии и макросомии плода, обосновывает необходимость усиления контроля за динамикой веса и адресной профилактики у данной категории пациенток.
2. Тиреоидные гормоны у пациенток с эутиреозом, участвуя в механизмах формирования патологического ГУМТ, не оказывают влияния на вероятность развития гестационного сахарного диабета и макросомии плода, ключевыми предикторами которых являются величина ГУМТ и прегравидарный индекс массы тела. Снижение уровня свободного тироксина в крови и повышение уровня свободного трийодтиронина у беременных с эутиреозом ассоциированы с развитием гестационных гипертензивных расстройств. В условиях популяционного дефицита витамина D не установлено его связи с гестационным увеличением массы тела.
3. Биохимические маркеры первого триместра (РАРР-А и β -ХГЧ) оказывают влияние на реализацию осложнений, связанных с ГУМТ: более высокие значения β -ХГЧ в I триместре ассоциированы с возникновением гестационной артериальной гипертензии, повышение концентрации РАРР-А – с увеличением вероятности макросомии плода.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования изложены в 11 научных работах. Из них 3 статьи – в ведущих периодических изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки России и рекомендованных для публикации результатов научных исследований. Также опубликовано 5 тезисов по теме научной работы на съездах и конференциях Всероссийского уровня, в том числе с международным участием: XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Красногорск, 2022); XXIX Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023); IV Национальный конгресс с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии» (Москва, 2022); XXX Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2024); «XX Юбилейный международный конгресс по репродуктивной медицине. Эндометриоз. Искусственный интеллект в гинекологии» с курсом лапароскопии и гистероскопии (Москва, 2026).

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2021, протокол № 2.

Разработанные в диссертации прогностические критерии и формулы расчета гестационного увеличения массы тела внедрены в лечебно-диагностический процесс женской консультации № 3 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленска. Методика определения индивидуального риска патологической гестационной прибавки веса на основе пороговых значений концентраций тиреоидных гормонов и формул расчета предполагаемого ГУМТ используется для формирования групп динамического наблюдения. На основании полученных данных о распространенности дефицита витамина D у беременных в

Смоленском регионе всем беременным пациенткам при отсутствии скрининга 25-гидроксивитамина D в крови и противопоказаний проводится назначение препаратов колекальциферола в профилактической дозировке.

Теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, включены в программу лекций и семинарских занятий со студентами, ординаторами, аспирантами на кафедре акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования были представлены в формате устных докладов на съездах и конференциях разного уровня, в том числе с международным участием: на X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», 28-29 апреля 2022 г., Смоленск; IV Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии», 28-30 сентября 2022 г., Москва; XXIX Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», 29-31 марта 2023 г., Москва; XXX Юбилейном Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», 27-29 марта 2024 г., Москва.

Результаты работы представлены в формате постерного доклада на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», 27-28 апреля 2023 г., Смоленск.

Личный вклад автора

Автором диссертации самостоятельно проведены следующие этапы научной работы: анализ данных литературы по изучаемой теме, сбор клинико-anamnestических данных пациенток, измерение антропометрических показателей

у беременных выборки, систематизация и формирование базы данных, формирование исследуемых групп пациенток.

Под руководством сотрудников ОГБУЗ «Клинического родильного дома» и кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России был произведен забор крови и транспортировка полученных образцов в лабораторию ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. На основе полученных результатов автором самостоятельно произведен анализ и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов в соответствии с клиническими рекомендациями, сопоставление с данными мировой и отечественной литературы, формулировка выводов и разработка практических рекомендаций, подготовка и представление материалов диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 187 источников – 30 отечественных и 157 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 43 рисунками и 9 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Влияние патологического гестационного увеличения массы тела на течение беременности и перинатальные исходы

Гестационное увеличение массы тела представляет собой сложный физиологический процесс, который включает большое количество компонентов. Прирост веса будущей матери на ранних сроках беременности в значительной мере обусловлен отложением в организме жира, в то время как во втором и в третьем триместрах – ростом плода, плаценты и матки, увеличением объема околоплодных вод [53]. Нормальный и равномерный прирост веса в гестационном периоде необходим для правильного роста и созревания плода.

В последние годы появилось большое количество научных работ, посвященных изучению влияния, которое оказывает ГУМТ на течение беременности и родов. Одним из таких исследований стал метаанализ S. Santos и соавторов, охвативший данные более 200 тысяч пациенток [143]. По результатам проведенного анализа, среди беременных с ожирением, избыточной и недостаточной массой тела чаще развивались осложнения беременности и родов в сравнении с женщинами с нормальным весом. У матерей с ожирением 3 степени был выявлен самый высокий шанс возникновения гестационного сахарного диабета (ОШ 7,59, 95% ДИ: 6,14-9,38, $p < 0,05$), преэклампсии (ОШ 6,5, 95% ДИ: 5,48-7,73, $p < 0,05$), гестационной артериальной гипертензии (ОШ 5,4, 95% ДИ: 4,47-6,51, $p < 0,05$), а также преждевременных родов (ОШ 1,52, 95% ДИ: 1,24-1,87, $p < 0,05$) и макросомии плода (ОШ 3,06, 95% ДИ: 2,69-3,49, $p < 0,05$). Стоит отметить, что частота развития данных осложнений среди женщин с повышенным ИМТ была высокая независимо от значения гестационной прибавки веса.

В процессе изучения взаимосвязи между ГУМТ и неблагоприятными исходами беременности L. Wang и группа соавторов получили похожие результаты [171]. Статистическая обработка данных продемонстрировала, что для пациенток с недостаточным или чрезмерным ГУМТ были характерны те же

осложнения, что и в описанном ранее метаанализе. Группой, наиболее подверженной развитию данных состояний, были женщины с ожирением и чрезмерной прибавкой веса. Примечательно, что частота возникновения осложнений беременности повышалась при увеличении прегравидарного ИМТ матерей даже в пределах референсных значений. Результаты еще одного метаанализа 2022 года продемонстрировали более высокую частоту кесарева сечения и вакуум-экстракции плода у женщин с чрезмерным приростом веса при беременности по сравнению с группой рекомендуемой прибавки массы тела [151].

Важная информация по патологическим девиациям ГУМТ также представлена в обзоре M.L. Champion и соавторов, опубликованном в 2020 году [49]. По результатам нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований оказалось, что избыточный гестационный прирост массы тела действительно ассоциирован со множеством осложнений беременности и родов, включая макросомию плода, преждевременные роды, оперативное родоразрешение, ГСД и гипертензивные расстройства. Потеря веса при беременности у женщин с ожирением, напротив, снижала вероятность макросомии плода и кесарева сечения, однако увеличивала частоту рождения маловесных детей. Наличие связи между ГУМТ и весом новорожденного подтверждают и другие научные публикации [33, 81]. Среди матерей с дефицитом веса или его недостаточным приростом в период беременности действительно чаще рождаются недоношенные и маловесные дети, и, напротив, у женщин с чрезмерным ГУМТ нередко встречается макросомия плода. Также по данным одной китайской научной работы, существует положительная связь между темпом прироста массы тела во 2-ом триместре и весом новорожденного ($\beta=0,31$, $p=0,002$) [108]. X. Qiu и соавторы в своем метаанализе обнаружили связь между патологическими девиациями ГУМТ и риском развития послеродовой депрессии у матери [138].

Особое внимание среди метаболически ассоциированных осложнений беременности небезосновательно уделяют гипертензивным расстройствам и гестационному сахарному диабету. Китайские ученые в проспективном

исследовании, включившем данные 964 беременных женщин, обнаружили, что участницы с ожирением более предрасположены к ГСД и гипертензивным расстройствам при беременности [51]. Избыточный гестационный прирост массы тела сходным образом повышал шанс возникновения ГСД (ОШ 2,05, $p<0,05$), оперативного родоразрешения (ОШ 1,6, $p<0,05$) и рождения крупных детей (ОШ 1,36, $p<0,05$).

Российские исследователи в своей научной работе также обнаружили связь между весом беременной женщины и преэклампсией [21]. Результаты анализа показали, что повышенный прегравидарный ИМТ будущей матери является статистически значимым предиктором развития преэклампсии. Чрезмерная прибавка веса, в свою очередь, повышала риск возникновения данного осложнения в 2 раза при нормальном ИМТ пациентки (ОР 2,2; $p=0,019$) и более чем в 5 раз при ожирении (ОР 5,2; $p<0,001$).

Неоценимый вклад в представление о взаимосвязи между ожирением и ГСД внесло когортное исследование, проведенное в Циндао и охватившее выборку из 17145 беременных женщин [106]. По итогам анализа оказалось, что избыточный гестационный прирост веса, повышенный индекс массы тела пациентки, а также возраст ≥ 30 лет являются статистически значимыми предикторами развития ГСД. При этом прегравидарный ИМТ женщины ≥ 30 кг/м² в большей степени повышал шанс возникновения ГСД среди пациенток 30-34 лет (ОШ=3,21, ДИ 95%: 2,28-4,52, $p<0,001$) в сравнении с другими возрастными группами. Немаловажным стал также вывод о наличии связи между ГСД и функцией щитовидной железы. По заключению ученых, как гипер-, так и гипотиреоз у беременных повышали частоту возникновения инсулинорезистентности. Следовательно, к развитию гестационного сахарного диабета, помимо веса и возраста матери, могут предрасполагать и другие факторы, например, тиреоидная функция.

Важные результаты были получены в китайском исследовании 2023 года, в котором было проведено сравнение беременных с ГСД и с нормальной толерантностью к глюкозе в аспекте влияния, оказываемого прибавкой веса на акушерские и перинатальные исходы [178]. Оказалось, что женщины с

нормальным уровнем глюкозы и патологическими значениями ГУМТ порой более склонны к развитию осложнений, чем беременные с ГСД. После поправки на другие факторы у женщин без ГСД с избыточным ГУМТ был более высокий шанс макросомии плода (ОШ 2,19, 95% ДИ: 1,83–2,63, $p<0,01$) по сравнению с беременными женщинами с гестационным диабетом. Кроме того, при пошаговом увеличении прегравидарного ИМТ женщины данная связь усиливалась. Беременные с нормальной толерантностью к глюкозе и с недостаточным ГУМТ, в свою очередь, имели более высокие показатели преждевременных родов (ОШ 2,08; 95% ДИ: 1,73–2,51, $p<0,01$) и рождения маловесных детей (ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,98–1,44, $p<0,01$).

Аналогичные данные представили Q. Хи и группа соавторов в своем ретроспективном когортном исследовании [174]. Среди беременных с ГСД, соблюдавших диету и набравших рекомендуемое количество килограммов, шанс рождения крупных детей действительно был ниже (ОШ 1,42, 95% ДИ: 1,03–1,95, $p<0,05$), чем у пациенток без диабета с чрезмерной прибавкой веса (ОШ 1,47, 95% ДИ: 1,02–2,13, $p<0,05$). Таким образом, коррекция массы тела беременной женщины может рассматриваться как мера профилактики осложнений беременности и родов.

Современные научные исследования демонстрируют, что патологическая гестационная прибавка веса является модифицируемым фактором риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов – гестационного сахарного диабета, гипертензивных расстройств, преждевременных и оперативных родов, макросомии плода. Более высокие значения прегравидарного индекса массы тела будущей матери, в свою очередь, потенцируют обозначенные негативные эффекты. Тем не менее, точные механизмы возникновения наблюдаемых ассоциаций по сей день остаются не до конца изученными.

1.2 Функция щитовидной железы и метаболизм

Гормоны тиреоидной оси играют важную роль в эндокринной системе человека и участвуют в широком спектре биологических процессов. Щитовидная железа в первую очередь отвечает за регулирование основного обмена веществ, но также вносит существенный вклад в работу женской репродуктивной системы и обеспечение нормального течения гестационного периода [39, 62, 147, 187]. В организме женщины при беременности происходит перестройка ряда процессов, в том числе и в системе гормонов щитовидной железы. Тиреоидная функция матери имеет критически важное значение для правильного внутриутробного развития тканей и органов плода, особенно для центральной нервной системы и скелета [118]. Щитовидная железа регулирует миграцию, пролиферацию нейрональных клеток, синаптогенез и миелинизацию, процессы оссификации и дифференцировки тканей ребенка [149]. Множество исследований продемонстрировали, что гипотиреоз у беременных женщин без медикаментозной коррекции приводит к задержке нейропсихического развития детей [74, 96, 97]. В процессе эмбриогенеза как отдельный орган щитовидная железа у плода начинает функционировать лишь на 12-й неделе гестации [123]. Соответственно, организм ребенка на ранних стадиях внутриутробного развития не может синтезировать тиреоидные гормоны самостоятельно. В ответ на возрастающие потребности плода продукция гормонов щитовидной железы матери увеличивается на 50% уже с первых недель гестации [63, 119]. Повышение функциональной активности обеспечивается действием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Являясь агонистом рецепторов ТТГ, ХГЧ на пике своей секреции в первом триместре стимулирует щитовидную железу, что приводит к увеличению выработки тиреоидных гормонов [164]. Такое перекрестное действие приводит к снижению уровня ТТГ и небольшому кратковременному повышению уровня свободного тироксина в начале беременности.

Особая секреторная активность щитовидной железы в гестационном периоде оказывает влияние на метаболизм беременной женщины, что

проявляется, в частности, изменением ее веса. Как было обозначено ранее, основная функция гормонов тиреоидной оси – это регуляция обмена веществ. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи работы щитовидной железы с увеличением веса имеют двунаправленный эффект [62]. С одной стороны, гормоны тиреоидной оси, участвуя в процессах клеточного дыхания и термогенеза, влияют на скорость метаболизма и расход энергии, что способствует изменению массы тела. Но и увеличение веса, в свою очередь, может привести к изменению тиреоидной функции, например, посредством лептина. Продукция данного гормона, секретируемого адипоцитами, прочно связана с метаболизмом и влияет на разные уровни оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [113].

Недавно опубликованные исследования продемонстрировали, что тиреоидная дисфункция может привести к ожирению или связанным с ожирением заболеваниям, таким как гипертоническая болезнь, гипергликемия и дислипидемия [79, 120]. Расстройства обмена веществ, возникающие в ответ на изменения в работе щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста, впоследствии могут увеличивать риск различных осложнений беременности. По последним данным, изменения концентрации гормонов тиреоидной оси даже в пределах референсных значений оказывают влияние на развитие метаболических нарушений [56]. Сниженная функция щитовидной железы, характеризующаяся более низким уровнем свободного тироксина или более высокими значениями ТТГ, тесно связана с резистентностью к инсулину, дислипидемией и ожирением [103, 124]. Таким образом, между уровнем ТТГ и значением ИМТ существует положительная связь. Более высокие значения $T_{4_{св}}$, по сообщениям ученых, напротив, ассоциированы с меньшим весом, а также с более низкими показателями окружности талии, бедер и общей жировой массы. В крупном голландском популяционном исследовании LifeLines было обнаружено, что более низкая концентрация $T_{4_{св}}$ в крови женщин ассоциирована с более высокой распространенностью метаболического синдрома [172]. После поправки на возраст, ИМТ, вредные привычки пациенток также появлялась связь между нарушением обмена веществ и уровнем свободного трийодтиронина.

В продолжение обсуждения изучаемой темы стоит привести данные исследования 2022 года по типу «случай-контроль» [139]. L. Raets и соавторы изучали связь функции щитовидной железы у беременных женщин с риском развития гестационного сахарного диабета. Оказалось, что значение соотношения $T3_{св}/T4_{св}$ на 26–28 неделе беременности было предиктором ГСД (ОШ 2,12, 95% ДИ: 1,07; 4,23). Более высокая концентрация $T3_{св}$ в крови женщины и более высокое соотношение $T3_{св}/T4_{св}$ были ассоциированы с более высоким значением ИМТ и большей резистентностью к инсулину во время беременности и после родов.

В дополнение к имеющимся данным современные научные публикации демонстрируют наличие ассоциации между метаболическими процессами и чувствительностью к тиреоидным гормонам. В 2019 году M. Laclaustra и соавторы предложили использовать индекс резистентности к гормонам щитовидной железы (TFQI) для отслеживания риска метаболического синдрома и сахарного диабета у людей в популяции эутиреоза [98]. Данный индекс отображает чувствительность клеток гипофиза к гормонам щитовидной железы. Синдром резистентности к гормонам щитовидной железы является аутосомно-рецессивным состоянием, характеризующимся сниженной чувствительностью к данным гормонам и, как следствие, сосуществованием высоких концентраций ТТГ, $T3_{св}$ и $T4_{св}$ в крови. Помимо врожденной все более актуальной в современном мире становится приобретенная резистентность, возникающая в результате гомеостатического компенсаторного ответа. Известно, что длительное голодание снижает уровень ТТГ и повышает чувствительность гипофиза к гормонам щитовидной железы [73]. Концентрация ТТГ, напротив, имеет тенденцию к повышению у лиц с ожирением. В поперечном исследовании L. Mehran и соавторов резистентность к гормонам щитовидной железы, рассчитываемая с помощью показателя TFQI, повышала риск развития диабета и гипертонической болезни у пациентов с эутиреозом [120]. В китайском исследовании 2022 года авторы обнаружили ассоциацию между нарушенной чувствительностью к гормонам щитовидной железы и ожирением, а также риском сердечно-сосудистых заболеваний [152]. В

другом китайском поперечном исследовании, включившем данные 30857 человек было показано, что ИМТ опосредует связь между нарушенной чувствительностью к гормонам щитовидной железы и гиперурикемией в популяции эутиреоидных пациентов [173].

Одной из важнейших научных публикаций, посвященных обсуждаемой теме, стало исследование Y. Liu и соавторов 2023 года [113]. На основе данных 4857 участников с различными фенотипами ожирения с расчетом показателя TFQI и аналогичных индексов была проанализирована связь между чувствительностью к гормонам щитовидной железы и метаболизмом. Участники были разделены на 4 группы в соответствии с их индексом массы тела и метаболическими профилями. Пациенты из группы метаболически здорового ожирения продемонстрировали наиболее высокую чувствительность к гормонам щитовидной железы и более низкие концентрации ТТГ среди обследованных с различными фенотипами ожирения (все $p < 0,05$). Результаты статистического анализа продемонстрировали, что по мере увеличения ТТГ и TFQI как непрерывных переменных возрастал риск метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Таким образом, между метаболическими нарушениями и резистентностью к гормонам щитовидной железы существует прямая связь. Также среди пациентов с нарушениями обмена веществ и с ожирением зафиксированы более высокие уровни $T3_{св}$ ($\beta=0,136, p < 0,001$; и $\beta=0,157, p < 0,001$, соответственно) в сравнении со здоровыми пациентами.

На основе описанных данных можно заключить, что взаимосвязь между тиреоидной системой и метаболическим гомеостазом сложна и включает в себя множество уровней взаимодействия. Гормоны тиреоидной оси действительно влияют на массу тела. И хотя большое количество научных работ посвящено влиянию функции щитовидной железы на вес женщин репродуктивного возраста, в последние годы все более актуальной становится тема взаимосвязи показателей тиреоидной статуса с массой тела женщины в гестационном периоде.

1.3 Влияние гормонов тиреоидной оси на гестационное увеличение массы тела

Ключевая роль в генезе патологической гестационной прибавки веса, как известно, принадлежит балансу поступающей и расходуемой энергии. Однако в неадекватном наборе массы тела в период беременности важное значение помимо управляемых факторов могут иметь и неуправляемые: демографические, генетические, гормональные. В последние годы все более популярным становится мнение, что регуляция обмена веществ женщины в гестационном периоде связана с определенными эндокринно-молекулярными механизмами. Одним из таких механизмов, по данным современных научных исследований, является функция щитовидной железы [19, 37, 73].

Накапливающиеся в мировой литературе данные последовательно демонстрируют, что гипер- и гипотиреоз во время беременности связаны с повышенным риском осложнений, включая самопроизвольное прерывание беременности, преэклампсию, гестационный сахарный диабет, преждевременные роды и низкую массу тела новорожденного [50, 97]. Развивающиеся при дисфункции щитовидной железы состояния аналогичны тем, что возникают у беременных с неадекватной гестационной прибавкой веса. Вероятно, реализация осложнений беременности и родов в определенной степени происходит опосредованно через ассоциацию между продукцией гормонов щитовидной железы и гестационным приростом веса женщины.

Как было описано ранее, изменения в работе щитовидной железы могут влиять на значение ИМТ у женщин репродуктивного возраста и впоследствии приводить к возникновению различных осложнений беременности и родов. Но оказывает ли щитовидная железа влияние на увеличение веса женщины в гестационном периоде? В мировой литературе имеется ряд научных работ, посвященных данному вопросу.

В первую очередь стоит привести результаты проспективного когортного исследования, освещающего тему связи между функцией щитовидной железы

женщины на ранних сроках беременности и гестационным увеличением массы тела [53]. По результатам статистической обработки данных 5726 беременных женщин было обнаружено, что у пациенток без нарушения функции щитовидной железы уровень ТТГ на ранних сроках беременности имеет положительную связь с гестационным увеличением веса и со значением прегравидарного ИМТ. Более высокие уровни $T_{4_{св}}$ у матери, напротив, были связаны с его меньшим гравидарным приростом и с более низким ИМТ до беременности. При увеличении концентрации тиреотропного гормона в первом триместре повышался шанс чрезмерной гестационной прибавки веса (ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,13-1,45, $p<0,05$). При более высоких значениях свободного тироксина в начале беременности, напротив, снижался шанс чрезмерного (ОШ 0,83, ДИ 95%: 0,73-0,94, $p<0,05$) и повышался шанс недостаточного (ОШ 1,3, ДИ 95%: 1,15-1,46, $p<0,05$) гравидарного увеличения массы тела. Аналогичные взаимосвязи были обнаружены и среди женщин с гипо- и гипертиреозом. Влияние, оказываемое тиреотропным гормоном на вес женщины, было более слабым, чем воздействие свободного тироксина. Авторы предположили, что выявленная особенность обусловлена влиянием хорионического гонадотропина человека. Однако, при поправке на уровень ХГЧ в крови значительных изменений в результатах расчетов обнаружено не было.

Результаты других публикаций по описываемой теме подтверждают обнаруженные ассоциации. Действительно, по сообщениям ученых существует положительная связь между концентрацией ТТГ в крови беременных женщин и гестационной прибавкой веса, а также значением ИМТ [6, 16, 17]. Более высокие уровни $T_{4_{св}}$ в период гестации, напротив, ассоциированы с меньшим весом женщины и более низким приростом массы. В подтверждение полученных результатов стоит упомянуть научную работу S. Andersen и соавторов, посвященную изучению связи между заболеваниями щитовидной железы у беременных женщин и гестационным приростом массы [36]. По результатам анализа, беременные с гипотиреозом на ранних сроках гестации имели более высокий шанс чрезмерной прибавки массы тела (ОШ 1,20, 95% ДИ: 1,03-1,41,

$p < 0,05$) и ожирения (ОШ 1,45, 95% ДИ: 1,07-1,96, $p < 0,05$). Женщины с гипертиреозом, напротив, с меньшей вероятностью набирали избыточное количество килограммов (ОШ 0,79, 95% ДИ: 0,64-0,98, $p < 0,05$).

При анализе функции щитовидной железы у беременных женщин основное внимание в исследованиях уделяется тиреотропному гормону и свободному тироксину, в то время как изучению трийодтиронина в рамках данной темы посвящено очень мало научных работ. Одной из них является исследование W. Abbas и соавторов 2020 года [32]. При наблюдении за беременными женщинами было обнаружено, что уровень $T3_{св}$ значительно выше у пациенток с избыточным весом ($p = 0,004$) и ожирением ($p = 0,015$) в сравнении с пациентками с нормальным ИМТ. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь ИМТ женщины с концентрацией $T4_{св}$ ($r = -8,26$ пмоль/л, $p = 0,001$) и отрицательную – с уровнем $T3_{св}$ ($r = 4,7$ пмоль/л, $p < 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод, что значение индекса массы тела женщины взаимодействует с $T3_{св}$ иначе, чем с $T4_{св}$. Описанные взаимосвязи можно объяснить повышенной активностью йодтирониндейодиназ – ферментов, катализирующих преобразование тироксина в трийодтиронин.

Подтверждение наличия связи между метаболическими процессами у женщин в гестационном периоде и функцией щитовидной железы нашли W. Waksmanska с соавторами при изучении рационов питания беременных с гипотиреозом и с артериальной гипертензией [168]. Оказалось, что среди беременных, у которых помимо гипертензии был также выявлен гипотиреоз, уровень гестационной прибавки веса был значительно ниже по сравнению с женщинами лишь с высокими цифрами артериального давления. Среднесуточное потребление углеводов, белков и жиров у обследованных с артериальной гипертензией было статистически значимо выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,05$). На основе полученных результатов авторы пришли к выводу о взаимосвязи между нарушением функции щитовидной железы у беременной женщины и патологическими девиациями гестационного прироста веса.

Немаловажным также является эффект, оказываемый взаимодействием между тиреоидной функцией женщины и гестационным приростом веса, на акушерские и перинатальные исходы. Так, в проспективном китайском исследовании В. Zhou и соавторы анализировали связь между значениями гормонов тиреоидной оси матери на ранних сроках беременности и массой тела плода у эутиреоидных женщин в группах с разным ГУМТ [185]. Статистический анализ данных продемонстрировал, что изменение концентраций ТТГ, ТЗ_{св} и Т4_{св} у беременных на ранних сроках гестации даже в пределах нормального диапазона значений оказывает влияние на вес ребенка, а прирост массы тела женщины в гестационном периоде модифицирует данный эффект. L. Nap и соавторы в своем ретроспективном исследовании пришли к выводу, что у беременных с субклиническим гипотиреозом лечение левотироксином снижает частоту рождения недоношенных детей и преждевременных родов, недостаточной гестационной прибавки веса [80]. Тем не менее, даже при медикаментозной коррекции у беременных с заболеваниями щитовидной железы сохраняется стойкая связь между гестационным увеличением массы тела и возникновением осложнений беременности и родов [70, 106].

При изучении темы нарушений обмена веществ в гестационном периоде также очень важно упомянуть гестационный сахарный диабет. Дисфункция щитовидной железы и гестационный сахарный диабет являются двумя наиболее распространенными эндокринными расстройствами, которые можно наблюдать во время беременности [157]. Нарушения функции щитовидной железы могут быть связаны с инсулинорезистентностью и изменениями в углеводном обмене. В общей популяции у пациентов с диабетом 1 типа функция щитовидной железы обычно оценивается для исключения второго аутоиммунного заболевания, а у пациентов с диабетом 2 типа – в связи с сопутствующим увеличением веса, инсулинорезистентностью и изменениями в обмене веществ [175]. Сразу несколько отдельных научных публикаций репортируют наличие связи между уровнями гормонов тиреоидной оси беременной женщины и вероятностью возникновения ГСД [48, 104]. По сообщениям ученых, более высокие

концентрации ТТГ (даже в пределах нормального диапазона значений) и $T_{3_{св}}$ у беременной женщины связаны с повышенным риском возникновения гестационного сахарного диабета. При более высоких значениях $T_{4_{св}}$ риск гестационного диабета, напротив, снижается. Более того, соотношение $T_{3_{св}}/T_{4_{св}}$ является статистически значимым посредником между прегравидарным весом женщины или его гестационным приростом и возникновением ГСД [180]. Результаты поперечного исследования 2024 года также продемонстрировали, что уровень свободного трийодтиронина у здоровых беременных женщин имеет положительную связь с инсулинорезистентностью, а концентрация свободного тироксина – отрицательную [31].

Еще одной знаковой работой, подтверждающей выявленные ассоциации, является исследование А. Trouva и соавторов 2022 года [157]. Анализ посвящен изучению эффекта, оказываемого метформинем на состояние щитовидной железы у беременных женщин с синдромом поликистозных яичников. Было обнаружено, что средний уровень $T_{4_{св}}$ значительно выше в группе метформина по сравнению с группой плацебо. Физиологическое снижение концентрации $T_{4_{св}}$ в гестационном периоде происходило медленнее в анализируемой группе пациенток. Соответственно, у женщин, получавших метформин, был меньший прирост массы тела в гестационном периоде и снижался шанс возникновения гестационного сахарного диабета (ОШ 0,85, 95% ДИ: 0,71-1,02, $p < 0,05$). По мнению авторов исследования, низкие уровни $T_{4_{св}}$ могут служить суррогатным маркером повышенной периферической активности дейодиназы в условиях ожирения и резистентности к инсулину. А метформин, воздействуя на разные звенья метаболизма, также может подавлять работу данного фермента.

Итак, в последние годы тема влияния функции щитовидной железы на метаболизм женщины в период гестации стала крайне актуальной. Между тиреоидной функцией матери и гестационной прибавкой веса определенно имеется связь. Однако остается не до конца изученной роль гормонов тиреоидной оси в процессе гестационного увеличения массы тела у беременных с разным исходным весом в популяции эутиреоидных женщин.

1.4 Специфические маркеры биохимического скрининга I триместра и масса тела женщины при беременности

Регуляция обмена веществ при физиологической беременности, прежде всего, связана с действием плацентарных гормонов, одним из которых является хорионический гонадотропин человека [148]. Также важное значение для нормального течения гестационного периода имеет РАРР-А - гликопротеин, вырабатываемый в плаценте [159]. Данные плацентарные факторы успешно используются в клинической практике в качестве биохимических маркеров хромосомных аномалий плода [129, 117]. В последние годы также появляются сообщения о связи между значениями ХГЧ и РАРР-А в крови матери и развитием различных осложнений беременности и родов. По заявлениям ученых, частота неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов значительно выше у беременных женщин с высоким уровнем данных гликопротеинов [42, 77]. В 2023 году J. Skogler и соавторы из Лундского Университета (Швеция) провели исследование, посвященное изучению связи между концентрацией ХГЧ в крови матери и неблагоприятными исходами беременности [148]. Результаты метаанализа продемонстрировали, что по мере увеличения уровня ХГЧ в крови матери возрастает шанс преэклампсии (ОШ 2,08, 95% ДИ: 1,26-3,44, $p < 0,05$) и преждевременных родов (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,12-1,47, $p < 0,05$).

Также активно появляются данные о связи между гестационными гипертензивными расстройствами и уровнем анализируемых биохимических маркеров. Установлено, что преэклампсия является плацента-ассоциированным осложнением беременности [150]. Учитывая то, что β -ХГЧ и РАРР-А представляют собой плацентарные гликопротеины, предполагается, что их уровень будет изменяться при развитии гипертензивных расстройств у беременной женщины. Действительно, по результатам метаанализа 2021 года, включившего 21 исследование по типу «случай-контроль», обнаружено, что для беременных с преэклампсией характерны более высокие значения сывороточного β -ХГЧ в начале второго триместра по сравнению со здоровыми пациентками

[181]. Однако для первого триместра статистически значимых закономерностей не обнаружено. К такому же выводу пришли американские исследователи в своем ретроспективном анализе, посвященном изучению предикторов преэклампсии [100]. Статистически значимая ассоциация с преэклампсией также была обнаружена для уровня ХГЧ во втором триместре беременности. В проспективном когортном исследовании 2024 года R.S. Sruthi и соавторы установили связь между концентрацией PAPP-A в крови женщины в первом триместре и гипертензивными расстройствами при беременности [150]. Более низкий уровень PAPP-A в сыворотке крови матери был ассоциирован с повышенным риском гипертензивных расстройств у беременных. Однако для уровня ХГЧ в первом триместре статистически значимой ассоциации выявлено не было.

В испанском одноцентровом исследовании, опубликованном в 2023 году, была обнаружена связь между уровнем PAPP-A в крови беременной женщины, определяемого в рамках комбинированного скрининга, и весом новорожденного [160]. При крайне низких значениях PAPP-A в крови матери ($<0,3$ МоМ) в 1-ом триместре беременности значительно повышалась частота рождения малых для гестационного возраста детей. М. Nonarjoo и соавторы в 2021 году в своей научной работе также обнаружили, что при низких значениях PAPP-A в первом триместре у матери повышается шанс рождения малых к сроку гестации детей в 3,213 раза [83]. Однако для уровня ХГЧ статистически значимой ассоциации выявлено не было. Аналогичные результаты получены в другом когортном исследовании, включившем 8460 беременных женщин [121]. По результатам анализа, частота рождения малых к сроку гестации детей была значительно выше у пациенток с уровнем PAPP-A в крови $<0,4$ МоМ в 1-ом триместре.

Таким образом, данные мировой литературы демонстрируют, что PAPP-A и β -ХГЧ являются диагностически ценными предикторами возникновения некоторых осложнений беременности и родов. В том числе значение PAPP-A связано с весом плода [88]. Ввиду наличия данной связи можно предположить, что уровни изучаемых плацентарных гликопротеинов также имеют связь и с

весом беременной женщины. На сегодняшний день в мировой литературе имеется крайне мало публикаций по обозначенной теме.

Одной из таких работ является крупное голландское исследование 2022 года [82]. Ученые из Роттердамского Университета предположили, что изучение биомаркеров, связанных с материнским ожирением, может пролить свет на патофизиологические механизмы повышенной массы тела женщины и помочь выявить группы беременных с риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. При анализе данных они попытались определить эндокринные, воспалительные и метаболические пути возникновения материнского ожирения. Эндокринные биомаркеры, связанные с материнским ожирением, включали лептин, инсулин, ТТГ, адипонектин, прогестерон, $T4_{св}$ и ХГЧ. Авторы обнаружили, что значение ИМТ имеет положительную связь с уровнем лептина, С-реактивного белка и резистентностью к инсулину, и отрицательную – с концентрацией свободного тироксина, прогестерона и хорионического гонадотропина человека. Среди наиболее диагностически значимых биомаркеров исследователи выделили лептин, хорионический гонадотропин человека, инсулин, прогестерон и С-реактивный белок.

Р. Noguees и соавторы в 2021 году также опубликовали статью о влиянии ожирения матери на структуру и функцию плаценты [128]. Исследователями были проанализированы образцы плацентарной ткани, полученные после операций кесарева сечения. Вошедшие в анализ родильницы были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациентки с ИМТ в 1-ом триместре ≤ 25 кг/м², а во вторую – женщины с ожирением. Обнаружено, что для беременных женщин с ожирением характерны более низкие уровни плацентарного лептина и хорионического гонадотропина человека.

В рамках рассматриваемой темы также важно упомянуть ретроспективное когортное исследование, целью которого являлась оценка эффективности измерения биохимических маркеров в прогнозировании осложнений беременности и родов у пациенток с сахарным диабетом [89]. PAPP-A и β -ХГЧ были измерены в рамках комбинированного скринингового исследования в

первом триместре беременности. Авторы статьи попытались определить, можно ли считать эти биомаркеры значимыми предикторами макросомии, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) и преждевременных родов у матерей с различными типами манифестного сахарного диабета. В результате исследования было выявлено, что значения PAPP-A значительно ниже у пациенток с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа по сравнению со здоровыми беременными. Для значения β -ХГЧ статистически значимых различий не обнаружено. Более значимые результаты были получены при расчете по перцентилю: при диабетической беременности значения PAPP-A и β -ХГЧ были ниже в диапазоне 5-10% и выше в диапазоне 95% по сравнению с контрольной группой. И хотя по результатам исследования не была обнаружена предиктивная ценность измерения PAPP-A и β -ХГЧ в крови беременных женщин для прогнозирования осложнений беременности и родов, тем не менее, была получена статистически значимая связь между уровнем изучаемых параметров и сахарным диабетом у беременных, что также может являться косвенным признаком наличия ассоциации между уровнем плацентарных гликопротеинов и нарушением обмена веществ в гестационном периоде.

1.5 Роль витамина D в гестационном периоде

По утверждениям некоторых исследователей, другим фактором, уровень которого напрямую влияет на гестационную прибавку веса, может быть концентрация витамина D в организме беременной женщины [66, 75, 91].

Витамин D является незаменимым жирорастворимым микронутриентом, который поступает в организм с пищей, а также синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения [58, 179]. Витамин D необходим для поддержания адекватного уровня минералов, обеспечения организма матери и плода кальцием, фосфором и, следовательно, правильного развития опорно-двигательного аппарата. Хорошо известны также метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты данного

микронутриента [57, 116, 126]. Дефицит витамина D у женщины в период беременности – распространенная и серьезная проблема общественного здравоохранения.

По данным мировой литературы, низкий статус витамина D сопровождается беременностью 85% женщин в европейских странах [64]. Образ жизни современного человека с меньшим количеством проводимого на открытом воздухе времени приводит к значительному росту распространенности недостаточности и дефицита витамина D среди населения [25, 26]. Крайне актуальной обозначенная проблема становится в гестационном периоде [95, 177].

Факторы риска дефицита витамина D могут включать этническую принадлежность, обильное использование средств защиты от солнца, избыточный вес или ожирение, низкое потребление витамина D с пищей и курение, а также сезонные колебания данного микронутриента [45, 101]. Одной из основных причин сниженной концентрации витамина D в крови беременных женщин является ограниченное пребывание на солнце. Действительно, в северных широтах кожный синтез витамина D происходит с середины весны (апрель) до середины осени (октябрь). По этой причине женщины, проживающие в большинстве регионов России, входят в группу высокого риска развития дефицита витамина D в гестационном периоде [34].

Основным источником витамина D, который синтезируется в организме человека из производных холестерина, является солнечный свет, хотя молочные продукты и жирная рыба также обеспечивают организм небольшим количеством данного микронутриента [55]. В организме витамин D переносится в печень и гидроксилируется до 25-гидроксивитамина D или кальцитриола. Концентрация циркулирующего 25(OH)D часто используется в качестве индикатора статуса витамина D из-за его высокой концентрации и большего периода полувыведения по сравнению с активной формой [45].

Метаболизм витамина D в организме женщины в гестационном периоде имеет определенные особенности. Циркулирующий в крови 25-гидроксивитамин D матери легко проникает через плацентарную ткань, являясь основным

метаболизмом у развивающегося плода [38]. Недостаточное поступление кальцидиола в организм ребенка при внутриутробном развитии может приводить к задержке формирования структур головного мозга, физического развития, а также повышать риск инфекций нижних дыхательных путей [9, 165].

Взаимосвязь между уровнем витамина D и возникновением различных осложнений беременности стала весьма актуальной темой в последние годы. По результатам множества научных работ, недостаток данного микронутриента у беременных женщин повышает риск привычного невынашивания беременности, преэклампсии, гестационного сахарного диабета [71, 93, 99]. Также по данным мировой литературы, низкий статус витамина D у матери увеличивает частоту преждевременных родов и оперативного родоразрешения, рождения недоношенных детей [76, 167]. Установлено, что гиповитаминоз D у беременных неблагоприятно влияет и на дальнейшее развитие ребенка. При дефиците витамина D в антенатальном и раннем постнатальном периодах могут возникать задержка речевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обмороки, эпилепсия [9]. Прием добавок витамина D будущей матерью, в свою очередь, значительно снижает вероятность возникновения указанных осложнений беременности и родов [52].

В связи с тем, что низкий статус витамина D у женщины оказывает негативное влияние на течение беременности, акушерские и перинатальные исходы, очевидна необходимость в профилактике гиповитаминоза будущей матери и восполнении запасов данного микронутриента при беременности. В условиях ограниченной солнечной экспозиции в России важно продолжать поиск новых путей, воздействующих на уровень микронутриента в организме беременной. Так, в последние годы появляются сообщения о связи между статусом витамина D женщины в гестационном периоде и ее весом [1, 110].

1.6 Витамин D и гестационное увеличение массы тела

Установлено, что ожирение вызывает дефицит витамина D у человека, а снижение веса приводит к увеличению его концентрации [40, 44, 55]. Повышенный индекс массы тела является одним из основных факторов, влияющих на статус витамина D. Хотя нет разницы между людьми с разным ИМТ в отношении синтеза витамина D в коже, концентрация витамина D в плазме крови у людей с ожирением на 57% меньше, чем у пациентов без ожирения [55]. Данная особенность связана с тем, что избыточная жировая ткань вызывает снижение выброса эндогенно синтезированного витамина D в кровоток.

Снижение биодоступности витамина D у беременных с ожирением, приводящее к уменьшению иммуномодулирующих эффектов на границе мать-плацента-плод, может объяснить неблагоприятные исходы беременности у этих женщин [41, 84]. Ограниченное воздействие солнечного света и бедные питательными веществами, но гиперкалорийные диеты могут усугубить дефицит витамина D, наблюдаемый у беременных женщин с ожирением, затрагивая как мать, так и развивающийся плод [90, 132, 144]. Таким образом, система витамина D – это потенциальный путь воздействия повышенного индекса массы тела беременной женщины на здоровье. Итак, ожирение прочно связано со снижением статуса витамина D при беременности, а также нарушением регуляции экспрессии генов, связанных с данным микронутриентом, в тканях матери и плода [134]. Но влияет ли уровень витамина D на прирост массы тела женщины в гестационном периоде?

По данным отдельных публикаций, взаимосвязь между концентрацией витамина D в организме беременной женщины и гестационной прибавкой веса действительно существует. Одной из главных научных работ, посвященных изучаемому вопросу, стало исследование А. Figueiredo и соавторов [67]. В результате анализа данных 163 беременных из Рио-де-Жанейро было обнаружено, что пациентки с избыточной массой тела и с дефицитом витамина D, выявленным в первом ($\beta = 3,7$, 95% ДИ 0,09-7,31, $p=0,045$) и третьем триместрах ($\beta = 4,59$, 95%

ДИ 0,07-9,1, $p=0,047$) беременности, имели более высокое значение гестационного увеличения массы тела по сравнению с женщинами из той же группы с нормальной концентрацией витамина D. ИМТ женщины ≥ 25 кг/м² в первом триместре беременности, в свою очередь, усиливал обнаруженную взаимосвязь. Таким образом, женщины с избыточным весом и с дефицитом витамина D, по заключению авторов, имеют более высокое значение гестационного увеличения массы тела по сравнению с женщинами из той же группы с нормальной концентрацией витамина D. А повышенный уровень ИМТ в первом триместре усиливает данную связь.

Похожие результаты получили M. Amiri и соавторы в своей научной работе, включившей данные 726 беременных женщин [35]. Исследователи оценивали уровень 25(OH)D в крови пациенток и изучали связь его концентрации с гестационным увеличением массы тела. По результатам анализа обнаружено, что концентрация витамина D в организме матери напрямую влияет на прибавку в весе во время беременности независимо от срока гестации. Следовательно, лечение женщин с дефицитом витамина D может повлиять на динамику гестационного увеличения массы тела. И наоборот: контроль гестационного прироста веса может изменить уровень витамина D.

В рамках обсуждаемой темы также важно привести данные американского исследования, посвященного анализу влияния витамина D на плацентарную дисфункцию [134]. E. Phillips и соавторы оценивали уровень кальцидиола в плазме материнской и пуповинной крови. Учеными было обнаружено, что концентрация витамина D в крови матерей с ожирением, а также в пуповинной крови у детей, рожденных женщинами с нормальным весом и ожирением, имела отрицательную связь со значением ИМТ матери ($r=-0,50$, $p<0.01$ и $r=-0,55$, $p=0,004$ соответственно). Более того, установлено, что добавки витамина D оказывали благоприятное влияние в отношении плацентарной дисфункции, наблюдаемой у женщин с ожирением. Восстановление нормального уровня изучаемого микронутриента способствовало снижению концентрации маркеров воспаления и повышению эффективности работы митохондрий в клетках плаценты.

Еще одним важным аспектом эндокринной регуляции метаболических процессов в период гестации является инсулинорезистентность и риск развития ГСД. В бразильском исследовании 2022 года С. Rodrigues и соавторы обнаружили, что недостаточность витамина D у матери связана с развитием инсулинорезистентности, причем гестационное увеличение массы тела статистически значимо модифицирует данную ассоциацию [141]. Среди беременных с рекомендуемой или недостаточной прибавкой веса отношение шансов для инсулинорезистентности составляло 0,345 (95% ДИ: 0,224-0,467, $p < 0,05$) для женщин с недостаточностью витамина D и 0,134 (95% ДИ 0,046-0,221, $p < 0,05$) – у пациенток с оптимальным уровнем микронутриента. В группе же избыточной гестационной прибавки веса выявленная закономерность не прослеживалась.

Изучению связи витамина D с метаболизмом глюкозы посвящено еще одно исследование, включившее 3318 беременных женщин в Китае [145]. По результатам анализа, уровень 25(OH)D в крови матери в 1-ом ($\beta = -0,003$) и 2-ом ($\beta = -0,004$) триместрах и изменение его концентрации при беременности ($\beta = -0,004$) имеют обратную связь с уровнем глюкозы в крови натощак. Дефицит витамина D был связан с повышенным риском гестационного сахарного диабета. Важно отметить, что обнаруженные ассоциации были сильнее среди женщин с избыточным весом и ожирением.

По сообщениям ученых, также существует взаимосвязь между уровнем витамина D и функцией щитовидной железы. X. Zhou и соавторы изучали влияние дефицита витамина D на тиреоидную функцию и маркеры воспалительного ответа в организме 172 беременных женщин с субклиническим гипотиреозом [186]. Уровни ТТГ, С-реактивного белка и антител к тиреопероксидазе в первом триместре беременности в группе пациенток с уровнем витамина D ≤ 20 нг/мл были значительно выше, чем в группе с концентрацией микронутриента > 20 нг/мл.

В рамках обсуждаемой темы стоит упомянуть китайское исследование, включившее 4368 беременных женщин и изучавшее факторы, влияющие на

статус витамина D в организме матери [146]. Обнаружилось, что более высокий ИМТ до беременности, забор крови пациенток летом/осенью были связаны с более высоким уровнем 25(OH)D в организме матери.

Таким образом, опубликованные данные позволяют предположить, что функция щитовидной железы и метаболизм витамина D у матери, а также уровень биохимических маркеров могут оказывать влияние на массу тела беременной женщины. Несмотря на появление отдельных публикаций, все еще ощущим недостаток данных по влиянию описанных эндокринных факторов на прибавку массы тела женщин в гестационном периоде, в том числе с разным исходным весом. Понимание роли эндокринных факторов в патогенезе патологической прибавки массы тела при беременности создает реальную возможность повлиять на вес женщины и ассоциированные с его патологическими девиациями осложнения беременности и родов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Работа проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор В.Н. Покусаева) и ее клинических базах – акушерский стационар и женская консультация ОГБУЗ «Клиническая родильный дом» г. Смоленска (главный врач – к.м.н. Ю.В. Плешкова).

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2018-2025 гг. Лабораторный анализ выполнен в рамках реализации гранта Российского научного фонда (РНФ) № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация». Дизайн проведенной научной работы одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России от 28.10.2021, протокол № 2.

2.2 Характеристика обследованных пациенток

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование пациенток, состоявших на учете по поводу беременности в женских консультациях города Смоленска в 2018-2022 гг. Всего было обследовано 620 беременных женщин, проживающих в городе Смоленске. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, постановка на учет в женской консультации до 12 недель гестации, отсутствие тяжелой соматической патологии, в том числе сахарного диабета 1 и 2 типа, анамнестических указаний на заболевания щитовидной железы, прием в период

беременности препаратов йода в профилактической дозировке, согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: выявленные при беременности нарушения функции щитовидной железы, прерывание беременности до 37+0 недель, смена места жительства в гестационный период и невозможность дальнейшего наблюдения в женской консультации города Смоленска, отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Из исследования были исключены 27 женщин в связи с преждевременными родами (22+0 – 36+6 недель гестации), что не позволяло корректно оценить уровень гестационной прибавки веса, 10 пациенток – в связи с прерыванием беременности до 22 недель гестации (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности) и 7 – с впервые выявленным при беременности гипотиреозом. 24 женщины выбыли ввиду отказа от дальнейшего участия в исследовании или смены места жительства, а также рожавшие в другом регионе. В окончательный анализ вошли 552 беременные женщины в возрасте от 19 до 44 лет. Все пациентки подписали «Информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании».

Средний возраст пациенток составил $29,3 \pm 5,1$ лет. Большинство беременных находились в раннем репродуктивном возрасте 18-34 года (453 – 82,1%), 99 женщин (17,9%) были в возрасте 35 лет и старше (рис. 1).

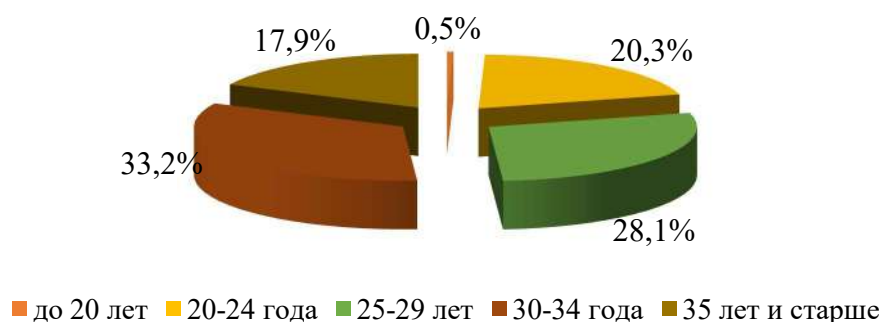


Рисунок 1 – Распределение обследованных пациенток по возрасту

Более чем у половины беременных женщин (372 пациентки – 67,3%) выборки был отягощенный соматический анамнез (табл. 1).

Таблица 1 – Соматические заболевания обследованных пациенток

Заболевания органов и систем	Количество пациенток, n=552	
	абс.	%
Сердечно-сосудистой системы	55	9,7
Дыхательной системы	45	8,1
Желудочно-кишечного тракта	108	19,5
Мочевыделительной системы	128	23,1
Нервной системы (мигрень)	20	3,6
ЛОР-органов	51	9,2
Органов зрения (миопия)	218	39,5
Псориаз	16	2,9

Чаще всего у обследованных пациенток диагностировалась миопия (218 женщин – 39,5%). Также у беременных в анамнезе имелись указания на заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический панкреатит), сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит). Реже встречалось поражение органов дыхания (хронический бронхит, перенесенная пневмония), ЛОР-органов, мигрень и псориаз. У 52 женщин ранее была проведена лапароскопическая или лапаротомическая аппендэктомия. Также почти все пациентки выборки (512 – 92,7%) указали на перенесенные в прошлом острые респираторные вирусные инфекции и детские инфекционные болезни.

Анализ гинекологического и репродуктивного анамнеза женщин представлен в таблице 2. Средний возраст менархе составил $13,9 \pm 1,4$ лет. Продолжительность менструального цикла у большинства обследованных женщин была в пределах нормальных значений (495 – 89,7%).

У 50 (9%) женщин выборки в прошлом были проведены оперативные вмешательства на яичниках, у 18 – тубэктомия (3,7%), в том числе по поводу трубной беременности – 14 (2,5%). Адгезиолизис и/или коагуляция и иссечение

эндометриоидных гетеротопий зафиксированы в анамнезе у 8 женщин (1,4%). Также 20 (3,6%) пациенток в прошлом перенесли полипэктомию, 2 пациентки – миомэктомию (0,4%), а 62 (11,2%) женщинам выборки было выполнено выскабливание полости матки.

Таблица 2 – Гинекологический и репродуктивный анамнез обследованных пациенток

Гинекологические заболевания	Количество пациенток, n=552	
	абс.	%
Миома матки	63	11,4
Эндометриоз	17	3
Кисты и опухоли яичников	59	10,7
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	21	3,8
Бесплодие	25	4,5
Гиперпластические процессы эндометрия	27	4,9
Вульвовагинит	65	11,8
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	41	7,4
Патология шейки матки (эктопия, полипы, цервицит)	146	26,4

Показатели паритета родов в анализируемой когорте были следующие: первородящие – 382 (69,2%), 2-е роды предстояли 136 (24,7%) пациенткам, 3-и роды – 28 (5%), 4-е – 5 (0,9%) и 5-е – 1 (0,2%). В связи с малочисленностью многорожавших пациенток все женщины выборки были разделены на перво- (382 – 69,2%) и повторнородящих (170 – 30,8%). Самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности отяготили анамнез 37 (6,7%) и 53 (9,6%) пациенток выборки, соответственно. 100 (18,1%) женщин в прошлом прервали искусственным путем от 1 до 5 беременностей, в том числе в связи с выявленными пороками развития плода (синдром Дауна, синдром Патау, синдром

Шерешевского-Тернера и фето-фетальный трансфузионный синдром) – 7 (1,7%) пациенток.

Средний рост пациенток в анализируемой выборке был равен $165,4 \pm 5,8$ см. Медиана по прегравидарному индексу массы тела женщин составила 22,7 (20,4; 25,6) кг/м². Максимальное значение исходного ИМТ в исследуемой выборке достигло 41,4 кг/м², а минимальное было равно 15,6 кг/м². 372 пациентки (67,4%) имели нормальную массу тела до беременности. У 18 участниц исследования (3,2%) наблюдался исходный дефицит веса. Избыточная прегравидарная масса тела и ожирение, в свою очередь, выявлены у 124 (22,5%) и 38 (6,9%) пациенток выборки, соответственно.

В среднем пациентки набирали $14,3 \pm 4,4$ кг за беременность. Значение ГУМТ находилось в диапазоне от -1,2 кг до +32 кг. В соответствии с рекомендациями по прибавке веса все беременные в исследовании были разделены на 3 группы [10]. Группу с нормальной гестационной прибавкой веса составили 220 женщин (39,9%), с чрезмерной – 248 (44,9%), с недостаточной – 84 (15,2%). Антропометрическая характеристика беременных, включенных в исследование, представлена на рисунках 2 и 3. Беременные с исходным избытком веса на прегравидарном этапе чаще других имели чрезмерное увеличение массы тела в период беременности ($\chi^2_{(3)} = 65,522, p < 0,001$).

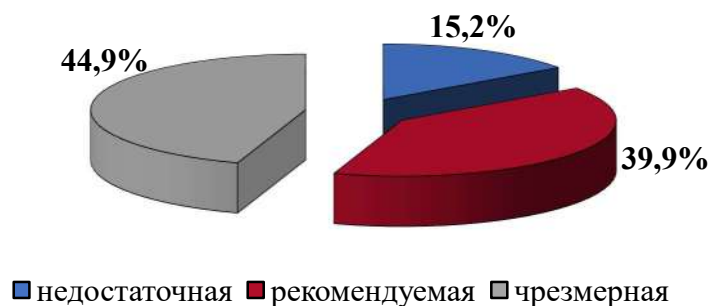
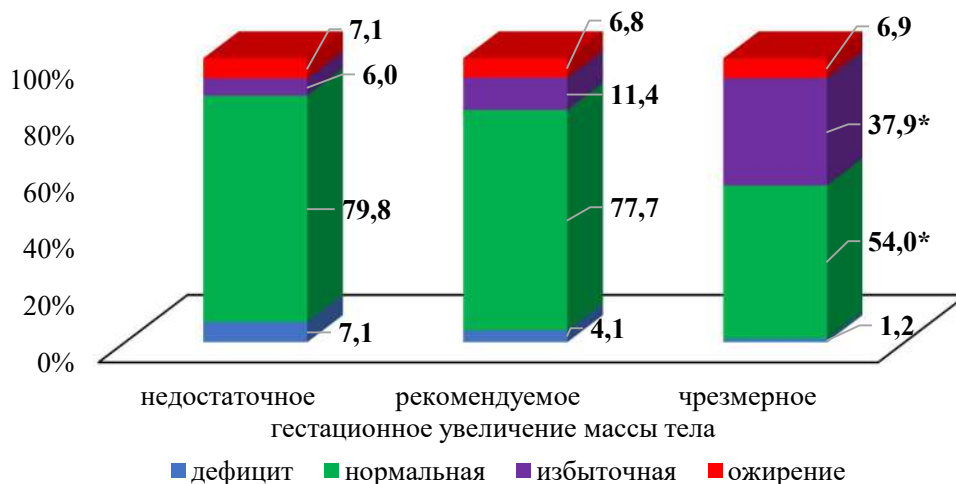


Рисунок 2 – Распределение беременных женщин в зависимости от гестационного прироста массы тела



*- $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Рисунок 3 – Исходная масса тела у пациенток исследуемых групп

Учитывая то, что основным критерием деления пациенток на группы явилась гестационная прибавка массы тела, подробная характеристика исследуемых групп дана в разделе 2.6.

2.3 Методы исследования

Наблюдение за беременными осуществлялось в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования Приказом Минздрава России N 572н и Приказом Минздрава России N 1130н с 2021 года [22, 23]. Обследование пациенток, включенных в исследование, начиналось с момента постановки на учет по беременности в женской консультации в первом триместре. Наблюдение осуществлялось на протяжении беременности. Оценка течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных производилась в ходе проспективного этапа исследования. Дополнительные сведения получены путем выкопировки данных из первичной медицинской документации.

Этапы формирования выборки, заполнения информированного согласия, сбора анамнеза, забор крови проведены на клинических базах СГМУ с 2018 по 2022 год. Полученные образцы сыворотки венозной крови в специальных

транспортных контейнерах в ледяной бане доставлялись в лабораторию Смоленского государственного медицинского университета, где образцы замораживались и хранились при температуре $-60-70^{\circ}\text{C}$. Полученные образцы сыворотки венозной крови транспортировались в клинико-диагностическую лабораторию ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (руководитель – Л.В. Никанкина) 1 раз в 6 месяцев, где проводился лабораторный анализ. Описанный фрагмент исследования выполнен в рамках реализации гранта РФФИ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Уровень 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови определен методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison XL, DiaSorin с использованием набора реактивов Liaison 25 OH Vitamin D TotalAssay. Изучаемые показатели анализировались, исходя из различных значений уровня 25(OH)D в крови, где значение <20 нг/мл – это дефицит, в том числе <10 нг/мл – выраженный дефицит, ≥ 20 , но <30 нг/мл – недостаточность и ≥ 30 нг/мл – оптимальный уровень.

Определены концентрации тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина и антитиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину) на иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT 2000 производства компании «Abbott Diagnostics». Положительные реакции на антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) были определены в соответствии с пороговыми значениями, установленными производителем. Для АТ-ТПО референтный интервал составил 0-5,6 МЕ/мл, а для АТ-ТГ – от 0 до 115 МЕ/мл.

Субклинический гипотиреоз диагностировался у беременной женщины при уровне ТТГ $>2,5$ мМЕ/л и АТ-ТПО+ или при уровне ТТГ >4 мМЕ/л вне зависимости от наличия АТ-ТПО в соответствии с клиническими

рекомендациями «Нормальная беременность» (2021, 2023) и «Гипотиреоз» (2021, 2024) [10, 11].

Также произведена оценка результатов комбинированного скринингового исследования I триместра беременности. Проанализированы уровни PAPP-A и β -ХГЧ в крови пациенток, а также ультразвуковое исследование (УЗИ). Данные маркеры измерялись коэффициентом, отражающим степень отклонения показателя от медианы MoM (multiple of the median). Концентрация β -ХГЧ и PAPP-A в крови женщин в I триместре определена в лаборатории медико-генетической консультации ОГБУЗ «Перинатальный центр» города Смоленска. I скрининг у пациенток в настоящем исследовании был проведен на сроке от 11+0 до 13+6 недель беременности.

Уровни гормонов тиреоидной оси (ТТГ, Т₃_{св}, Т₄_{св}) в сыворотке крови были проанализированы у 430 женщин. Значение 25-гидроксивитамина D в крови оценивалось у 437 беременных, концентрация биохимических маркеров (β -ХГЧ и PAPP-A) – у 552 пациенток. У 32 женщин в исследовании фиксировался уровень витамина D в крови дважды в течение одной беременности. У 12 пациенток – в 1-ом и 2-ом триместрах, а у 20 – во 2-ом и 3-ем триместрах.

Все пациентки исследования принимали рекомендованную Клиническими рекомендациями дозировку препаратов йода. Прием препаратов витамина D и препаратов, влияющих на метаболизм витамина D, на момент включения в исследование не учитывался. Поскольку результаты измерения 25(OH)D в крови становились известны спустя несколько месяцев от момента забора материала, медикаментозная коррекция дефицита и недостаточности витамина D в период беременности не проводилась. После получения результатов участницы исследования с низкой обеспеченностью витамином D были проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью.

Из лабораторных методов диагностики также были проведены клинический анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма.

В диагностике гестационного диабета использовались критерии, установленные клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный

диабет», (2021, 2024) [12]. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился на сроке 24-28 недель гестации (при исключении у пациентки гестационного диабета при ранее проведенных анализах).

При оценке антропометрических показателей пациенток производилось измерение массы тела женщин на медицинских весах с точностью до 100 г, а также измерение роста с использованием ростомера с точностью до 1 см. На основе антропометрических показателей (вес, рост) произведен расчет индекса массы тела по формуле: $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Все женщины в выборке были разделены на 4 группы по значению индекса массы тела: недостаточный вес ($<18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальный вес ($18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$), избыточный вес ($25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$).

В ходе расчетов также учитывались категории гестационного увеличения массы тела, выделенные в соответствии с критериями Американского Института медицины (Institute of Medicine, ИОМ) и Клиническими рекомендациями МЗ РФ «Нормальная беременность». Рекомендованной для женщин с исходно нормальной массой тела считали прибавку веса 11,5-16 кг, а девиации в меньшую и большую стороны расценивали, соответственно, как недостаточное и чрезмерное ГУМТ. Для женщин с исходным дефицитом массы тела рекомендуемый диапазон значений составил 12,5-18 кг, для пациенток с избыточным весом – 7-11,5 кг, а для женщин с ожирением – 5-9 кг.

Оценка гестационного увеличения массы тела проводилась как в целом за беременность, так и в динамике по гравидограммам, разработанным для беременных с различной исходной массой тела [18]. Для наглядности построены 4 графика изменения гестационной прибавки веса (рис. 4, 5, 6, 7).

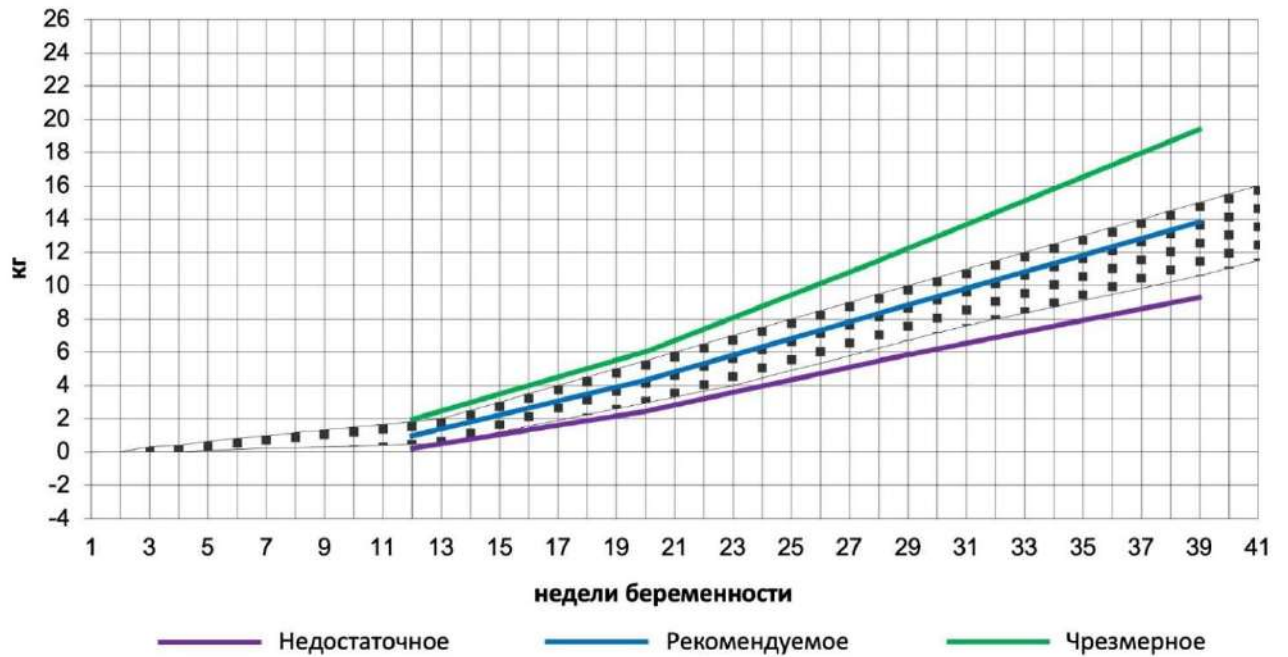


Рисунок 4 – Гравидограмма - гестационное увеличение массы тела у женщин с исходно нормальной массой тела. Различия между группами ГУМТ ($p < 0,001$) и в разные сроки гестации ($p < 0,001$) статистически значимые, общая линейная модель с повторными измерениями

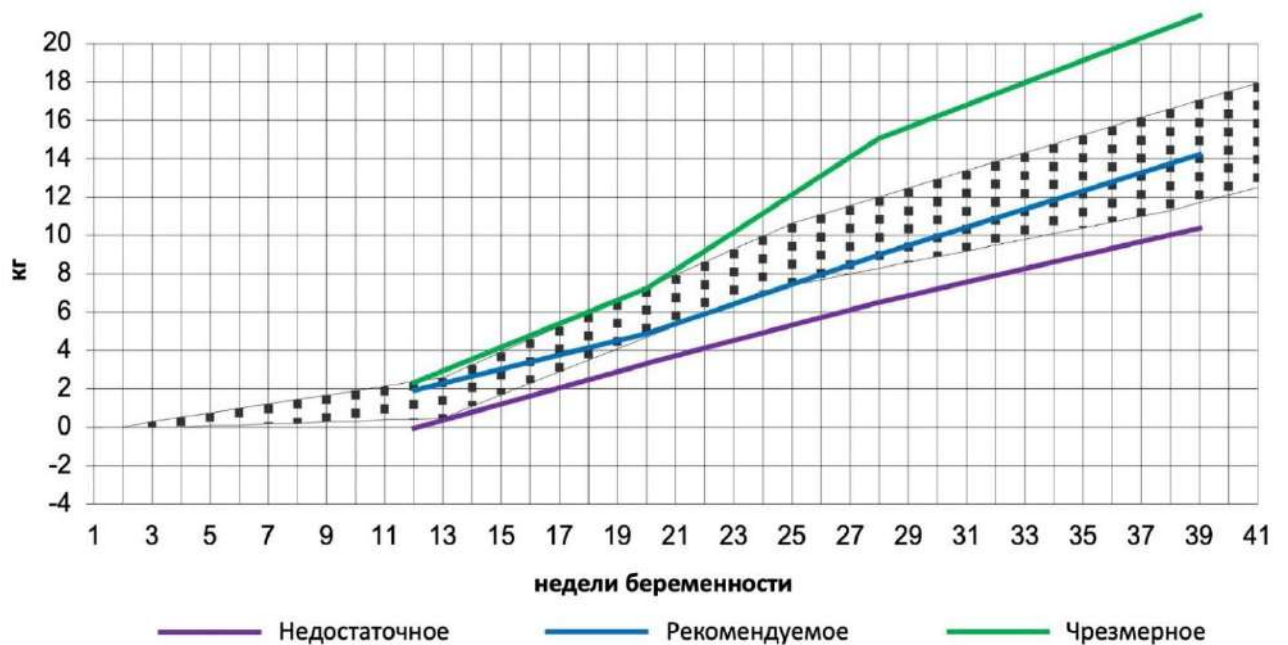


Рисунок 5 – Гравидограмма - гестационное увеличение массы тела у женщин с исходным дефицитом массы тела. Различия между группами ГУМТ ($p < 0,001$) и в разные сроки гестации ($p < 0,001$) статистически значимые, общая линейная модель с повторными измерениями

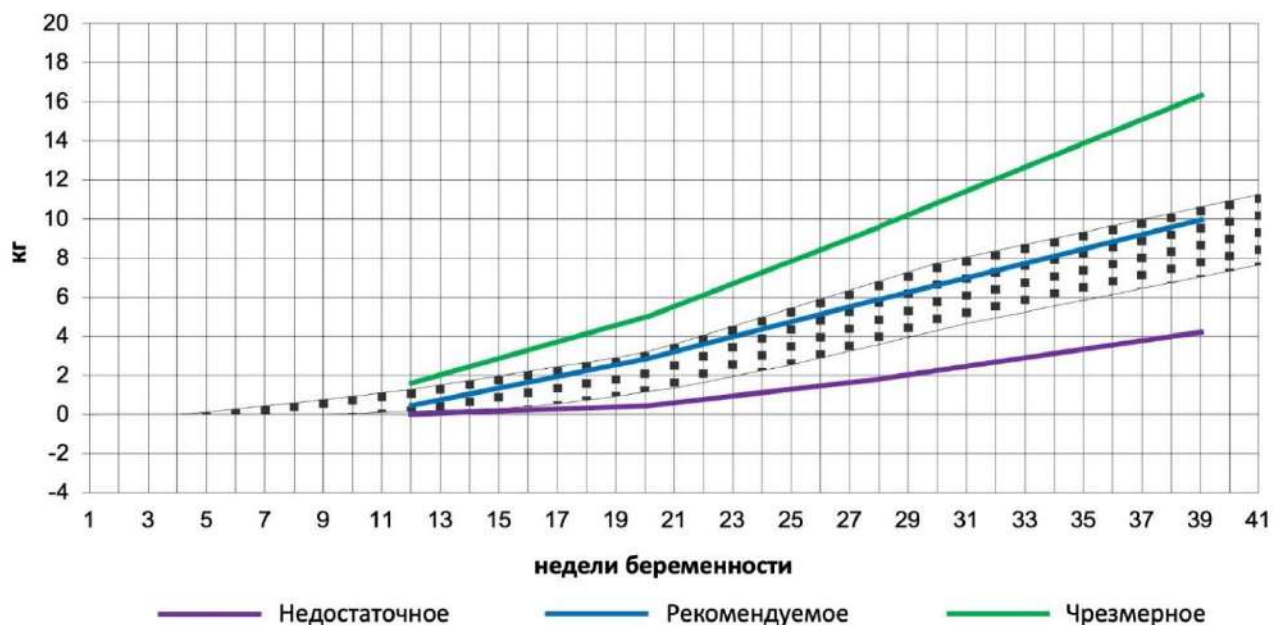


Рисунок 6 – Гравидограмма - гестационное увеличение массы тела у женщин с исходно избыточной массой тела. Различия между группами ГУМТ ($p < 0,001$) и в разные сроки гестации ($p < 0,001$) статистически значимые, общая линейная модель с повторными измерениями

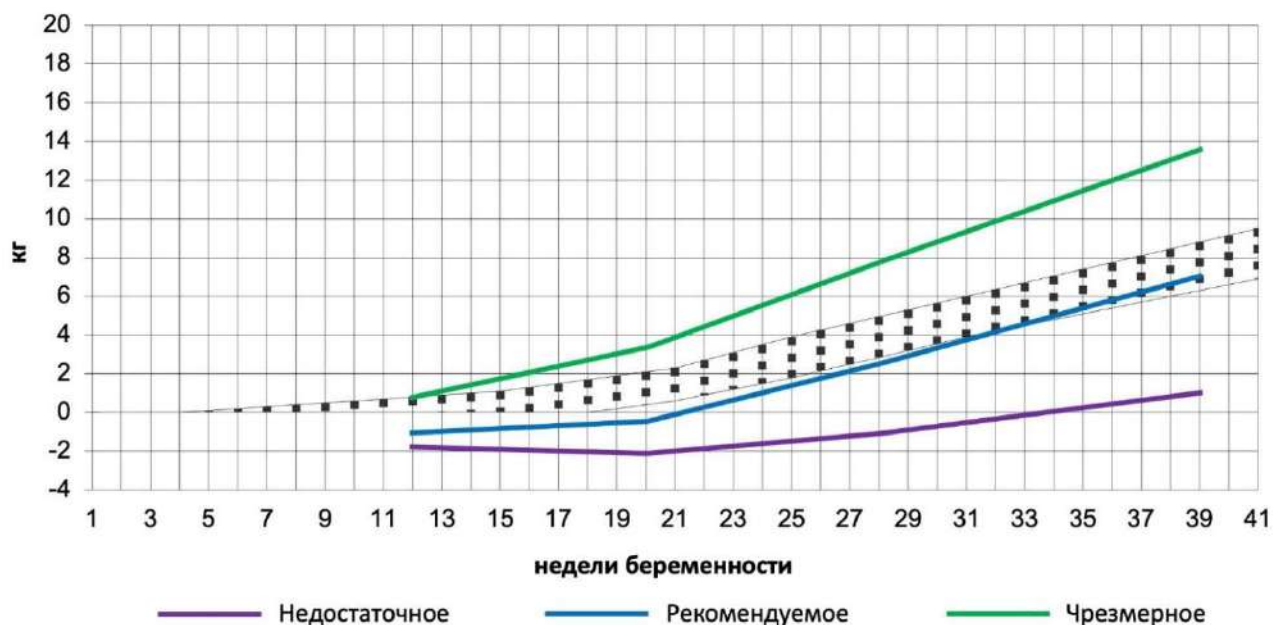


Рисунок 7 – Гравидограмма - гестационное увеличение массы тела у женщин с прегравидарным ожирением. Различия между группами ГУМТ ($p < 0,001$) и в разные сроки гестации ($p < 0,001$) статистически значимые, общая линейная модель с повторными измерениями

В работе продемонстрировано, что различия в темпах прироста массы тела у пациенток с различным уровнем ГУМТ начинаются с ранних сроков беременности вне зависимости от исходного ИМТ. Обращает внимание факт, что при наличии прегравидарного ожирения при рекомендуемом ГУМТ беременные теряли вес в первом – начале второго триместрах, что обусловлено физиологическим улучшением чувствительности к инсулину в I триместре при ожирении при условии соблюдения баланса потребляемой и растрачиваемой энергии [18]. Опираясь на ранее проведенные исследования о роли жирового компонента гравидарного прироста массы тела в развитии метаболически ассоциированных осложнений беременности, в соответствии с представленными графиками можно подчеркнуть важное значение первой половины беременности в аспекте чрезмерного гестационного увеличения веса [3, 68]. Эндотелиальная дисфункция, возникающая при достаточно быстром накоплении жира в течение первых месяцев беременности, как следствие повышенного синтеза провоспалительных цитокинов, приводит к вазоспазму, повышению давления и пропотеванию жидкости в интерстиций [87, 153]. Задержке жидкости способствует также вторичный гиперальдостеронизм с задержкой натрия и воды и лимфостаз при излишнем накоплении жира [72, 156]. Таким образом, в более поздние сроки беременности создаются благоприятные условия для формирования отеков, в ряде случаев, являющихся компонентом преэклампсии.

Состояние фето-плацентарной системы оценивалось в ходе проведения ультразвукового исследования с доплерометрией. У беременных во втором и третьем триместрах оценивался кровоток в системе мать-плацента-плод с расчетом индекса резистентности маточных артерий и артерии пуповины. Фетометрия производилась по значениям следующих параметров плода: бипариетальный размер, окружность головы, окружность живота, длина бедренной кости. Также оценивался индекс амниотической жидкости и рассчитывалась предполагаемая масса плода. Все анализируемые параметры проверялись на соответствие сроку гестации.

Масса новорожденных была определена при помощи электронных весов с точностью до 10 г. Сантиметровой лентой производилось измерение роста. Изучалось соответствие массы тела ребенка сроку беременности, и на основе полученных данных была произведена категоризация на малых (менее 10-го перцентиля) и крупных (более 90-го перцентиля) для гестационного возраста. Отдельно выделялась группа детей с задержкой роста плода при наличии соответствующих клинико-инструментальных показателей.

При анализе перинатальных исходов также учитывались оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, наличие аномалий развития, родовых травм, признаков переносимости.

Также производилось морфологическое исследование плацент с оценкой степени зрелости ворсин последа и признаков хронической плацентарной недостаточности.

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ Jasp, version 0.19.3, Jamovi, version 2.3.28, MedCalc Statistical Software, version 20.109, IBM SPSS Statistics, version 27.0.1.0. Приводилось точное значение p . Нулевая гипотеза отвергалась при $(p) < 0,05$. Проверка количественных значений исследуемых параметров на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и построением частотных гистограмм. 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 с нормальным распределением в 2 группах был использован t -критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий). Если данные не подчинялись закону нормального

распределения, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных значений 3 независимых групп использовался однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA) при нормальном распределении и равенстве дисперсий. Для проверки равенства дисперсий использовался критерий Левена (Levene test). Затем производились апостериорные сравнения с помощью post-hoc теста Тьюки. При отличном от нормального распределении использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса и критерий Данна для попарного сравнения групп. Анализ категориальных данных в таблицах сопряженности производился при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. При проведении попарных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Для сравнения с референсным значением концентрации кальцидиола в крови был применен непараметрический аналог одновыборочного критерия Стьюдента – одновыборочный критерий Вилкоксона. В случае оценки результатов в двух связанных группах использовался парный критерий Вилкоксона. При сравнении динамики увеличения массы тела в разных группах ГУМТ использовалась общая линейная модель с повторными измерениями. Для оценки риска возникновения исхода был рассчитан относительный риск (ОР) с доверительным интервалом.

С целью оценки степени сопряженности признаков проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) с интерпретацией результатов по шкале Чеддока. В случае анализа по подгруппам (например, корреляционного) была использована поправка на множественность сравнений Бонферрони.

Расчет прогностической ценности критических диапазонов значений, специфичности и чувствительности производились с помощью ROC-анализа. Также был проведен многомерный линейный регрессионный анализ. С целью оценки влияния двух количественных признаков на зависимую переменную было выполнено построение линейных моделей. Для оценки дополнительного фактора при анализе взаимодействия 2 переменных был проведен дисперсионный анализ с

учетом ковариат (ANCOVA). Также был проведен логистический регрессионный анализ с категорией прибавки веса в период беременности в качестве зависимой переменной. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

2.5 Особенности течения беременности и родов у пациенток исследуемой выборки

По результатам сбора анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования пациенток был проведен анализ течения беременности и родов.

Гестационный сахарный диабет в исследуемой выборке развился у 95 (17,2%) пациенток. Преэклампсия выявлена у 15 (2,7%) женщин, из которых у 5 (0,9%) была ранняя преэклампсия (с дебютом до 34 недель гестации) и у 10 (1,9%) – поздняя (с дебютом после 34 недель гестации). Задержка роста плода выявлена в 22 (3,9%) случаях.

Рвота осложнила течение беременности у 105 (19%) пациенток выборки, внутрипеченочный холестаз беременных – у 11 (2%), отеки – у 138 (24,4%).

Угроза прерывания беременности в 1-2 триместрах была зарегистрирована у 180 (32,6%) женщин, угрожающие преждевременные роды установлены у 158 (28,6%) обследованных. Истмико-цервикальная недостаточность была выявлена у 58 (10,5%) пациенток, в том числе с установкой акушерского разгружающего пессария – у 36 (6,5%) беременных выборки.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока по результатам ультразвукового исследования было зарегистрировано у 123 (22,3%) беременных.

Анемия обнаружена у 216 (39,1%) беременных женщин, а латентный дефицит железа – у 61 (11%) пациентки. Вульвовагинит был обнаружен у 382 (69,2%) женщин, а инфекции мочевыводящих путей, в свою очередь, осложнили течение беременности 83 (15%) пациенток выборки.

Основные осложнения, выявленные в гестационном периоде у обследованных женщин анализируемой выборки, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Осложнения беременности у пациенток исследуемой выборки

Осложнения беременности	Количество пациенток, n=552	
	абс.	%
Гестационный сахарный диабет	95	17,2
Преэклампсия	15	2,7
Гестационная артериальная гипертензия	21	3,8
Отеки беременных	138	24,4
Задержка роста плода	22	3,9
Многоводие	10	1,8
Маловодие	26	4,7
Внутрипеченочный холестаз беременных	11	2
Рвота беременных	105	19
Угрожающий выкидыш	180	32,6
Угрожающие преждевременные роды	158	28,6
Истмико-цервикальная недостаточность	58	10,5
Острые респираторные вирусные инфекции	264	47,8
Анемия	216	39,1
Вульвовагинит	382	69,2
Инфекции мочевыводящих путей	83	15

При оценке течения родов у обследованных пациенток было обнаружено, что своевременные роды произошли у 544 (98,5%) женщин. 8 (1,4%) пациенток родили на 42-й неделе гестации. В связи с особенностями дизайна исследования в ходе работы были исключены женщины с преждевременными родами.

Через естественные родовые пути родили 389 (70,5%) пациенток, из них у 142 (25,7%) женщин были разрывы мягких тканей родовых путей. У 4 (0,7%) обследованных была проведена вакуум-экстракция плода. Путем операции

кесарева сечения были родоразрешены 163 (29,5%) пациентки, из которых 91 (16,5%) – в плановом порядке и 72 (13%) – по экстренным показаниям. Утеротоники использовались при ведении родов у 40 (7,2%) женщин, в том числе по поводу слабости родовой деятельности – у 24 (4,3%) и с целью индукции родов – у 16 (2,9%). Процентное соотношение методов родоразрешения отображено на рисунке 8.

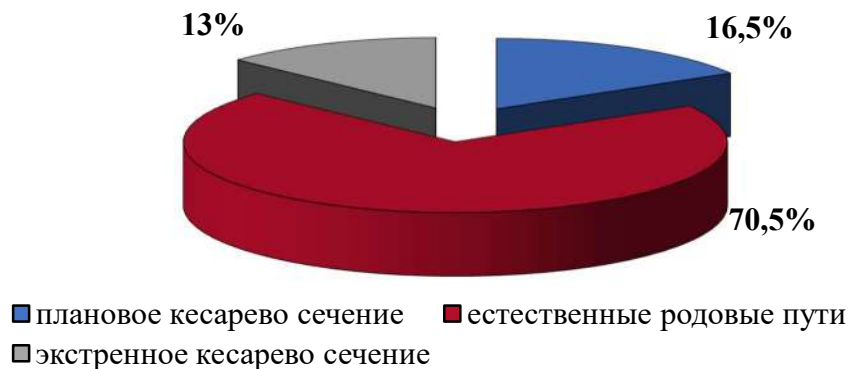


Рисунок 8 – Методы родоразрешения в исследуемой выборке

Дискоординация родовой деятельности была зафиксирована у 18 (3,3%) женщин. Слабость родовой деятельности, в свою очередь, осложнила роды 35 (6,3%) пациенток в исследовании.

Клинически узкий таз был установлен у 21 (3,8%) женщины. Преждевременный разрыв плодных оболочек осложнил течение родов 142 (25,7%) пациенток выборки. Обвитие пуповиной плода зарегистрировано в 140 (25,3%) родах.

Ручное отделение плаценты и выделение последа проведено в раннем послеродовом периоде у 21 (3,8%) женщины. Послеродовое кровотечение (кровопотеря ≥ 500 мл при естественных родах и ≥ 1000 мл при оперативном родоразрешении) зарегистрировано у 4 (0,7%) пациенток выборки.

Был проведен анализ перинатальных исходов, оценка антропометрических показателей детей. Распределение новорожденных по полу было следующим: 257 (46,5%) мальчиков и 295 (53,5%) девочек.

Течение беременности и родов 43 (7,8%) женщин осложнила внутриутробная гипоксия плода. Дистресс плода, в свою очередь, был

диагностирован в 19 (3,4%) родах. Состояние 496 (89,8%) новорожденных расценено по шкале Апгар в 8/10 баллов. Оценку 6/7, 6/8 и 7/8 баллов по шкале Апгар получили 55 (9,9%) детей. Лишь 1 новорожденный имел оценку 4/6 баллов. Меньших значений в анализируемой когорте не зафиксировано.

У 108 (19,6%) новорожденных была диагностирована макросомия, 58 (10,5%) из них родились с массой более 4000 г. 12 (2,2%) детей при рождении расценены как малые к сроку гестации, в 22 случаях (3,9%) диагностирована задержка роста плода. Признаки переносимости были выявлены у 8 новорожденных.

2.6 Оценка течения беременности и родов у женщин в исследуемых группах

Для составления портрета беременной пациентки с рекомендуемой, недостаточной или чрезмерной гестационной прибавкой веса в ходе исследования был произведен анализ различий соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов в 3 группах ГУМТ.

В частоте развития заболеваний репродуктивной сферы статистически значимые различия выявлены лишь для хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) ($\chi^2_{(2)} = 13,643, p=0,001$). Как видно из таблицы 4, они чаще встречались в анамнезе у женщин, набравших в период гестации более рекомендуемого количества килограммов (11,7%).

Что касается соматического анамнеза обследованных пациенток, различий в частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой ($p=0,414$), дыхательной ($p=0,463$), нервной ($p=0,181$), мочевыделительной систем ($p=0,225$), желудочно-кишечного тракта ($p=0,719$), а также ЛОР-органов ($p=0,224$) и органов зрения ($p=0,357$) между тремя группами гестационной прибавки веса выявлено не было.

Таблица 4 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток в трех группах гестационного увеличения массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84		ГУМТ рекомендуемое n=220		ГУМТ чрезмерное n=248		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Самопроизвольные выкидыши	6	7,1	10	4,5	21	8,5	0,235
Неразвивающиеся беременности	7	8,3	20	9,1	26	10,5	0,801
Артифициальные аборты	11	13,1	38	17,3	48	19,3	0,423
Внематочные беременности	3	3,6	7	3,2	4	1,6	0,433
Миома матки	12	14,3	20	9	31	12,5	0,342
Эндометриоз	4	4,8	4	1,8	9	3,6	0,312
Кисты и опухоли яичников	10	11,9	23	10,5	26	10,5	0,926
СПКЯ	1	1,2	9	4	11	4,4	0,429
Бесплодие	1	1,2	9	4	15	6	0,183
Гиперпластические процессы эндометрия	4	4,8	12	5,4	11	4,4	0,896
Вульвовагинит	9	10,7	22	10	34	13,7	0,438
Хронические ВЗОМТ	6	7,1	6	2,7	29*	11,7	0,001
Патология шейки матки (эктопия, полипы, цервицит)	25	29,7	57	25,9	64	25,8	0,756

* - $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Следующим этапом расчетов была оценка течения беременности и анализ гестационных осложнений у пациенток исследуемой выборки. Результаты представлены в таблице 5. Статистически значимые различия в частоте встречаемости гестационных осложнений между группами ГУМТ были выявлены для гипертензивных гестационных расстройств в целом, и гестационной артериальной гипертензии в частности, а также для отеков беременных.

Таблица 5 – Осложнения беременности у пациенток в трех группах гестационного увеличения массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84		ГУМТ рекомендуемое n=220		ГУМТ чрезмерное n=248		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гестационный сахарный диабет	13	15,5	35	15,9	47	19	0,617
Гестационные гипертензивные расстройства, в т.ч.:	1	1,2	7	3,2	28*	11,3	<0,001
– Гестационная артериальная гипертензия	0	0	3	1,4	18*	7,2	<0,001
– Преэклампсия	1	1,2	4	1,8	10	4	0,219
Отеки беременных	2*	2,4	26	11,8	110*	44,3	<0,001
Рвота беременных	19	22,6	44	20	42	16,9	0,462
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	23	27,4	50	22,7	68	27,4	0,466
Многоводие	2	2,4	4	1,8	4	1,6	0,831
Маловодие	5	5,95	10	4,5	11	4,4	0,796
Внутрипеченочный холестаз беременных	3	3,6	2	0,9	6	2,4	0,236
Угрожающий выкидыш	27	32,1	67	30,4	86	34,7	0,62
Угрожающие преждевременные роды	32	38,1	64	29,1	62	25	0,07
Истмико-цервикальная недостаточность	13	15,5	24	10,9	21	8,5	0,188
Острые респираторные вирусные инфекции	41	48,8	100	45,4	123	49,6	0,657
Анемия	33	39,3	89	40,4	94	37,9	0,853
Вульвовагинит	62	73,8	152	69,1	168	67,7	0,581
Инфекции мочевыводящих путей	9	10,7	34	15,4	40	16,1	0,475

* - $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Гестационная артериальная гипертензия чаще встречалась среди женщин, набравших более рекомендуемого количества килограммов: 18 (7,2%) против 3 (1,7%) для группы рекомендуемой прибавки веса. Различия между группой чрезмерного и рекомендуемого ГУМТ статистически значимые ($p=0,002$). Среди женщин с недостаточной прибавкой веса гестационной артериальной гипертензии не было.

Гестационные гипертензивные расстройства в целом также чаще осложняли течение беременности пациенток с чрезмерной прибавкой веса ($\chi^2_{(2)} = 17,192$, $p<0,001$). При попарных сравнениях с группой рекомендуемой прибавки веса также выявлены значимые отличия с группой чрезмерного ГУМТ ($p<0,001$), при этом различий с группой недостаточной прибавки не выявлено ($p=0,452$). Риск развития гипертензивных нарушений в целом (ОР 1,09, 95% ДИ: 1,04-1,15, $p<0,001$) и гестационной артериальной гипертензии (ОР 1,06, 95% ДИ: 1,02-1,1, $p=0,002$), в частности, был выше у пациенток с чрезмерным ГУМТ в сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ. Для преэклампсии статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,219$). Возможно, отсутствие закономерности в данном случае связано с дизайном исследования, исключившим пациенток с преждевременными родами. Частота встречаемости отеков беременных была статистически значимо выше среди женщин из группы чрезмерной гестационной прибавки веса ($p<0,001$) в сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ. Риск развития отеков при чрезмерном ГУМТ также превышал аналогичный показатель в группе рекомендуемого ГУМТ в 1,58 раз (ОР 1,58, ДИ: 1,4-1,79, $p<0,001$). Для других осложнений беременности, анализировавшихся в настоящем исследовании, статистически значимых закономерностей установлено не было.

Далее была проанализирована связь основных метаболически ассоциированных осложнений беременности с уровнем ГУМТ. Абсолютное значение гестационной прибавки веса статистически значимо не отличалось у женщин с гестационными гипертензивными расстройствами и у беременных с нормотензией ($p=0,206$). Аналогичные данные получены для преэклампсии ($p=0,201$). В то же время ГУМТ было статистически значимо выше у пациенток с

гестационной артериальной гипертензией в сравнении со здоровыми женщинами ($p=0,01$).

Пациентки с гестационными гипертензивными нарушениями имели больший прегравидарный вес. Сравнение ИМТ до беременности в группах с осложненным и неосложненным течением гестации выявило статистически значимо более высокое значение ИМТ у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами ($p<0,001$), преэклампсией ($p=0,002$) и ГАГ ($p=0,034$) - для всех вариантов гипертензивных расстройств.

Для метаболически ассоциированных осложнений также произведено построение линейных моделей и обнаружено, что значение ГУМТ не оказывает статистически значимого влияния на развитие гипертензивных расстройств ($p=0,093$). Однако при поправке на значение прегравидарного ИМТ в ходе логистического регрессионного анализа связь появляется (Nagelkerke $R^2 = 0,127$, AIC = 196,346, $\chi^2 = 21,769$, $p=0,002$). При увеличении ГУМТ с поправкой на значение прегравидарного ИМТ шанс развития гипертензивных расстройств возрастает (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,045-1,225, $p=0,002$) (рис. 9).

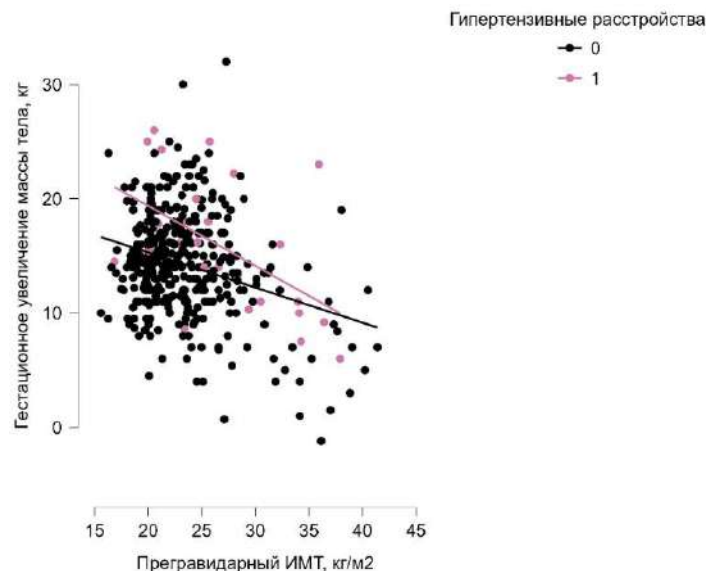


Рисунок 9 – Значение гестационной прибавки веса с поправкой на прегравидарный индекс массы тела в анализируемых группах: 0 - беременные без гипертензивных расстройств; 1 - беременные с гипертензивными расстройствами

Значение прегравидарного ИМТ также связано с развитием гестационных гипертензивных расстройств (ОШ 1,19, 95% ДИ: 1,102-1,286, $p < 0,001$).

Построена аналогичная модель логистической регрессии для гестационной артериальной гипертензии: Nagelkerke $R^2 = 0,125$, AIC = 155,909, $\chi^2 = 17,657$, $p = 0,002$. При увеличении уровня ГУМТ возрастает шанс развития гестационной артериальной гипертензии (ОШ 1,179, 95% ДИ: 1,077-1,291, $p < 0,001$). С поправкой на прегравидарный ИМТ связь ГУМТ-ГАГ усиливалась ($p < 0,001$). У женщин с более высоким ИМТ до беременности шанс развития ГАГ также был значимо выше (ОШ 1,164, 95% ДИ: 1,063-1,276, $p = 0,001$) (рис. 10).

Не установлено связи ГУМТ с вероятностью развития преэклампсии ($p = 0,154$), в том числе при учете прегравидарного ИМТ ($p = 0,5$). Отдельно величина ИМТ является значимым предиктором развития ПЭ (Nagelkerke $R^2 = 0,115$, AIC = 75,108, $\chi^2 = 8,417$, $p = 0,004$). У женщин с большим прегравидарным весом был более высокий шанс развития преэклампсии при беременности (ОШ 1,184, 95% ДИ: 1,065-1,316, $p = 0,002$).

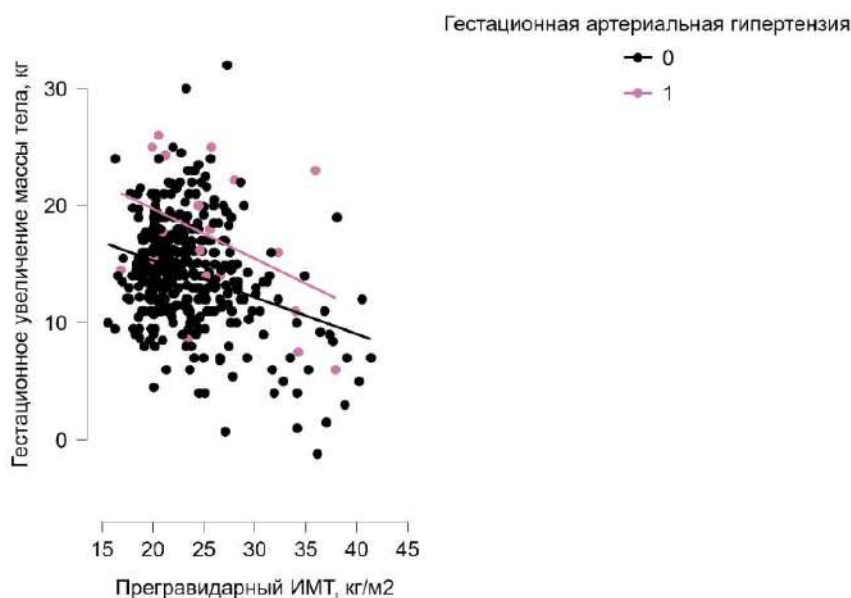


Рисунок 10 – Значение гестационной прибавки веса с поправкой на прегравидарный индекс массы тела в анализируемых группах: 0 - беременные с нормальным уровнем артериального давления; 1 - беременные с гестационной артериальной гипертензией

Что касается гестационного сахарного диабета, прегравидарный ИМТ пациенток с данным осложнением беременности был значимо выше, чем у женщин с нормальным уровнем глюкозы в крови ($p < 0,001$), а средние значения ГУМТ, наоборот, ниже, чем у здоровых беременных женщин ($p = 0,004$). Развитие ГСД, по данным логистического регрессионного анализа, ассоциировалось с меньшим ГУМТ в абсолютных показателях (ОШ 0,914, 95% ДИ: 0,865-0,966, $p = 0,002$). Параметры логистической регрессии: Nagelkerke $R^2 = 0,04$, AIC = 396,889, $\chi^2 = 10,502$, $p = 0,001$. Однако данный эффект пропал при включении в модель основного предиктора развития ГСД - прегравидарного ИМТ женщины ($p = 0,126$). Данный факт может объясняться тем, что, во-первых, абсолютные значения прибавки массы у пациенток с избытком веса и ожирением в норме существенно ниже, чем у пациенток с нормальным исходным весом. Во-вторых, это может быть обусловлено ограничением прибавки массы тела при энергодефицитном питании, которое получали пациентки с ГСД после установления диагноза. У беременных с более высоким значением прегравидарного ИМТ шанс развития ГСД возрастает (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,077-1,19, $p < 0,001$). Выходные параметры модели: Nagelkerke $R^2 = 0,091$, AIC = 383,052, $\chi^2 = 24,339$, $p < 0,001$.

У 389 из 552 (70,5%) пациенток роды закончились через естественные родовые пути, у 72 (13,0%) произведено экстренное и у 91 (16,5%) - плановое кесарево сечение. Сравнительный анализ течения родов в группах выявил статистически значимые различия только по частоте клинически узкого таза ($p < 0,001$) (табл. 6). По сравнению с пациентками, имевшими рекомендуемое ГУМТ, у женщин с чрезмерным приростом массы был повышен риск установления диагноза клинически узкого таза в родах (ОР 1,06, 95% ДИ: 1,02-1,1, $p = 0,002$).

Таблица 6 – Методы родоразрешения, осложнения родов и пособия/операции в родах при различном гестационном увеличении массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84		ГУМТ рекомендуемое n=220		ГУМТ чрезмерное n=248		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Роды через естественные родовые пути	65	77,4	157	71,4	167	67,3	0,204
Кесарево сечение	19	22,6	63	28,6	81	32,6	0,204
Слабость родовой деятельности	1	1,2	17	7,7	17	6,8	0,102
Дискоординация родовой деятельности	2	2,4	5	2,3	11	4,4	0,393
Клинически узкий таз	0	0	3	1,4	18*	7,2	<0,001
Преждевременный разрыв плодных оболочек	22	26,2	61	27,7	59	23,8	0,62
Разрыв мягких тканей родовых путей	27	32,1	47	21,4	68	27,4	0,112
Послеродовое кровотечение	1	1,2	2	0,9	1	0,4	0,515
Вакуум-экстракция плода	1	1,2	1	0,45	2	0,8	0,807
Эпизиотомия	21	25	55	25	71	28,6	0,631
Ручное отделение плаценты и выделение последа	3	3,6	11	5	7	2,8	0,452

* - $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Далее был произведен анализ оперативного родоразрешения у пациенток в трех анализируемых группах. В группе чрезмерного и недостаточного ГУМТ кесарево сечение почти в половине наблюдений проводилось в экстренном порядке: 40 (49,4%) и 9 (47,4%) родов, соответственно. При рекомендуемом ГУМТ – в трети случаев (23 – 36,5%). При этом статистически значимых отличий в частоте экстренного и планового кесарева сечения между группами прибавки веса не выявлено ($\chi^2_{(2)} = 2,471$, $p = 0,291$). В структуре плановых показаний во

всех группах преобладали показания, обусловленные наличием рубца на матке, а экстренных – аномалии родовой деятельности и клинически узкий таз (табл. 7).

Таблица 7 – Структура показаний к кесареву сечению в зависимости от гестационного увеличения массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84		ГУМТ рекомендуемое n=220		ГУМТ чрезмерное n=248		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
В плановом порядке							
Несостоятельный рубец на матке	5	26,3	17	27	13	16	0,241
Тазовое предлежание	0	0	8	12,7	8	9,9	0,291
Экстрагенитальные заболевания	4	21,1	8	12,7	11	13,6	0,657
Прочие	1	5,3	7	11,1	9	11,1	0,873
В экстренном порядке							
Аномалии родовой деятельности	5	26,3	11	17,5	11	13,6	0,396
Дистресс плода	1	5,3	2	3,2	4	4,9	0,755
Клинически узкий таз	0	0	3	4,8	18*	22,2	0,002
Преэклампсия	0	0	0	0	5	6,2	0,084
Прочие	3	15,8	6	9,5	2	2,5	0,061

* - $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Из 91 (52,6%) пациентки с плановым абдоминальным родоразрешением 35 (21,5%) прооперированы в связи с несостоятельным рубцом на матке, 16 (9,8%) - по поводу тазового предлежания, 1 (0,6%) - по поводу полного предлежания плаценты без кровотечения, 2 (0,1%) имели анатомически узкий таз 2 степени. 23 (14,1%) пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с наличием показаний со стороны экстрагенитальной сферы, в том числе 18 (11,0%) – с заболеваниями органов зрения.

Аномалии родовой деятельности стали показанием для экстренного кесарева сечения у 27 (16,6%) женщин, дистресс плода - у 7 (1,3%). Такие показания как клинически узкий таз (21 - 12,9%) и преэклампсия (5 - 3,2%) встречались исключительно в группе женщин с чрезмерным ГУМТ. Примечательно, что среди экстренных показаний к кесареву сечению при чрезмерном ГУМТ доминирует именно клинически узкий таз, что может быть, в частности, обусловлено более высокой, чем в других группах, частотой рождения крупных детей в данной группе, что продемонстрировано при анализе перинатальных исходов ($\chi^2_{(2)} = 24,594, p < 0,001$) (табл. 8).

Таблица 8 – Перинатальные исходы в зависимости от гестационного увеличения массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84		ГУМТ рекомендуемое n=220		ГУМТ чрезмерное n=248		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Внутриутробная гипоксия плода	4	4,8	15	6,8	24	9,7	0,321
Дистресс плода	2	2,4	5	2,3	12	4,8	0,314
Макросомия плода	7	8,3	30	13,6	71*	28,6	<0,001
Задержка роста плода	7	8,3	8	3,6	7	2,8	0,112
Пороки развития	0	0	6	2,7	2	0,8	0,142
Родовая травма	0	0	2	0,9	2	0,8	0,691
Признаки переносимости	1	1,2	1	0,5	6	2,4	0,194
Асфиксия новорожденного средней тяжести	0	0	5	2,3	12	4,8	0,058

* - $p < 0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Риск развития макросомии плода при чрезмерной гестационной прибавке массы тела выше в 1,21 раз, чем в группе рекомендуемого ГУМТ (ОР 1,21, ДИ: 1,1-1,33, $p < 0,001$). Статистическая значимость установлена и при анализе массы

новорожденных в трех анализируемых группах гестационной прибавки веса ($F=29,604$, $df=2$, $p<0,001$). Средний вес новорожденных в группе чрезмерного ГУМТ составил $3619,75\pm 409,6$ г и отличался от более низких показателей в группе рекомендуемого ($p<0,001$) и недостаточного ($p<0,001$) ГУМТ (табл. 9). Значения в двух последних группах также статистически значимо отличались ($p=0,014$).

Таблица 9 – Вес и рост новорожденных в группах с различным гестационным увеличением массы тела

	ГУМТ недостаточное n=84	ГУМТ рекомендуемое n=220	ГУМТ чрезмерное n=248	<i>p</i>
Средняя масса тела, г	3280,7±417,15*	3421,1±348,7	3619,75±409,6*	<0,001
Средний рост, см	52 (50,7; 54)	52 (51; 54)	53 (52; 55)*	0,009

* - $p<0,017$ при сравнении с группой рекомендуемого ГУМТ

Среднее значение роста новорожденного также было выше в группе чрезмерной прибавки веса и составило 53 (52; 55) см, однако значения в группах недостатка и рекомендуемого прироста массы тела статистически значимо не отличались ($p=0,131$).

В соответствии с дизайном исследования в когорте были лишь женщины, родившие на сроке $\geq 37+0$ недель беременности. У 8 новорожденных выявлены признаки переносности. Пороки развития, совместимые с жизнью, зарегистрированы у 8 новорожденных, в том числе у 5 - пороки мочевыделительной системы и у 3 - пороки сердечно-сосудистой системы. Состояние новорожденных при оценке по шкале Апгар на 1-й ($N=6,011$, $df=2$, $p=0,052$) и 5-й ($N=2,816$, $df=2$, $p=0,245$) минутах статистически значимо не отличалось в трех анализируемых группах. Медиана по баллам на 1-й минуте составила 8 (8; 8) для каждой группы ГУМТ. Среднее значение на 5-й минуте, в

свою очередь, составило 8 (8; 9) баллов для групп чрезмерного и недостаточного ГУМТ и 9 (8; 9) баллов - для группы рекомендуемого ГУМТ.

У матерей из группы макросомии были выше значения как ГУМТ ($p=0,008$), так и прегравидарного ИМТ ($p<0,001$) в сравнении с группой контроля. Эти женщины набирали больше килограммов в беременность даже с поправкой на значение ИМТ до беременности ($p<0,001$). Значение прегравидарного ИМТ не влияло на данное взаимодействие ($p=0,252$). В модель логистической регрессии были включены ГУМТ и прегравидарный ИМТ: Nagelkerke $R^2 = 0,09$, AIC = 462,608, $\chi^2 = 26,935$, $p<0,001$. При увеличении прибавки веса возрастал шанс макросомии (ОШ 1,101, 95% ДИ: 1,047-1,158, $p<0,001$). Аналогичная тенденция получена для прегравидарного ИМТ (ОШ 1,123, 95% ДИ: 1,067-1,181, $p<0,001$). Важно, что при включении в модель ГУМТ и ИМТ оба показателя взаимно потенцировали эффекты друг друга и их связь с вероятностью макросомии плода усиливалась ($p<0,001$).

Итак, чрезмерный прирост веса у пациенток с эутиреозом связан с увеличением частоты гестационных гипертензивных расстройств - 11,3% против 2,6% для остальных пациенток выборки ($p=0,002$), в том числе гестационной артериальной гипертензии (7,2% против 0,9%, $p=0,007$), и макросомии плода (28,6% против 12,2%, $p<0,001$).

Недостаточное ГУМТ, в свою очередь, не повышало вероятность развития тех или иных гестационных осложнений для матери. При этом у женщин с недостаточным ГУМТ статистически значимо реже рождались дети, крупные к сроку гестации (8,3%), чем у остальных пациенток выборки (21,6%), $p=0,002$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ГЕСТАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И ПОКАЗАТЕЛИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

3.1 Влияние показателей тиреоидного статуса на гестационное увеличение массы тела

Учитывая актуальность темы метаболических нарушений в гестационном периоде и непрекращающийся поиск новых способов контроля веса у беременных, в рамках настоящего исследования была проанализирована связь между гормонами тиреоидной оси матери и приростом веса в гестационном периоде в популяции эутиреоидных женщин. Влияние гормонов щитовидной железы и ТТГ на процесс увеличения массы тела в период гестации оценивалось у 430 пациенток выборки.

Для выявления связи между уровнями изучаемых гормонов и гестационной прибавкой веса проведен корреляционный анализ. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена для $T4_{св}$ составил $-0,13$ (95% ДИ: $-0,222-(-0,036)$, $p=0,0067$). Таким образом, с повышением уровня $T4_{св}$ в крови будущей матери значение гестационной прибавки веса будет уменьшаться (рис. 11).

Для ТТГ статистически значимой взаимосвязи с гестационным увеличением массы тела не выявлено ($p=0,195$), как и для концентрации $T3_{св}$ ($p=0,429$).

При изучении такого сложного процесса, как прирост веса в гестационный период, важно принимать во внимание, что границы нормы прибавки массы тела для женщин с разным исходным весом будут отличаться. Соответственно, важно учитывать также исходный ИМТ женщины, с которым она вступала в беременность. Для этого значения анализируемых гормонов у 430 пациенток оценивались в 3 группах ГУМТ по классификации ИОМ, сформированных исходя из прегравидарного веса женщины: недостаточная ($n=70$), рекомендуемая ($n=166$) и чрезмерная ($n=194$).

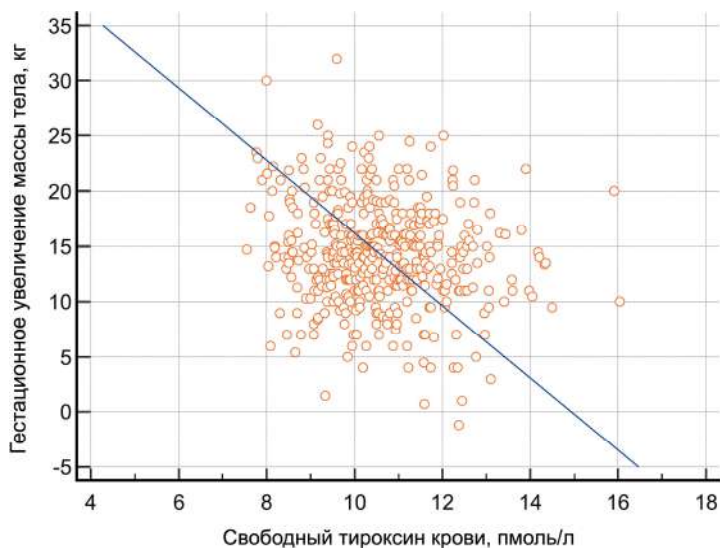


Рисунок 11 – Корреляционная взаимосвязь между уровнем $T4_{св}$ в крови беременных женщин и значением гестационного увеличения массы тела

Для концентрации свободного тироксина в крови беременных обнаружены определенные закономерности ($N=8,274$, $df=2$, $p=0,016$). Самые высокие значения $T4_{св}$ наблюдались среди женщин с недостаточным ГУМТ, медиана составила 10,75 (9,97; 12,06) пмоль/л. Более низкие показатели $T4_{св}$ зафиксированы у беременных с рекомендуемой и чрезмерной прибавкой веса: медиана анализируемого гормона составила 10,4 (9,7; 11,3) пмоль/л ($p=0,044$) и 10,35 (8,4; 11,35) пмоль/л ($p=0,013$), соответственно. Значения в двух последних группах статистически значимо не различались ($p=0,494$).

При сравнении концентрации $T3_{св}$ в 3 группах ($N=9,725$, $df=2$, $p=0,008$) статистически значимые различия выявлены лишь между женщинами с рекомендуемым и чрезмерным ГУМТ ($p=0,009$). У беременных с нормальной прибавкой веса медиана свободного трийодтиронина составила 4,66 (4,16; 5,13) пмоль/л, а в группе чрезмерной прибавки – 4,87 (4,39; 5,28) пмоль/л. Корреляционный анализ, представленный ранее, не выявил наличие связи между уровнем свободного трийодтиронина и количественным значением ГУМТ. Тем не менее, при сравнении значений $T3_{св}$ в группах прибавки веса, сформированных исходя из прегравидарной массы тела женщин, появились определенные закономерности: уровень $T3_{св}$ был выше у женщин с чрезмерным ГУМТ по

сравнению с группой рекомендуемых значений. То есть ИМТ женщины до беременности вносит определенные коррективы во взаимосвязь $T3_{св}$ -ГУМТ.

На основании анализа концентрации $T4_{св}$ и $T3_{св}$ в крови беременных на диаграммах размаха продемонстрированы различия по уровню данных гормонов у женщин с разной гестационной прибавкой веса (рис. 12 и 13).

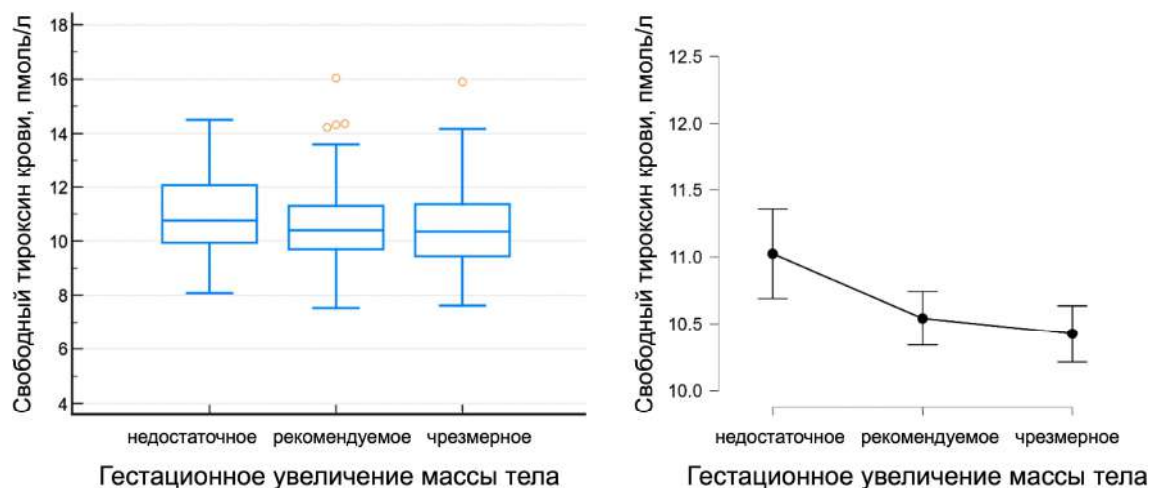


Рисунок 12 – Концентрация $T4_{св}$ в крови беременных женщин в группах с разным гестационным увеличением массы тела, отличия между группами значимы, $p=0,016$, непараметрический критерий Краскела-Уоллиса

При сравнении концентрации ТТГ в крови беременных женщин статистически значимых отличий между группами не обнаружено ($H=0,256$, $df=2$, $p=0,88$). При сравнении значений гормонов тиреоидной оси в группах ГУМТ, сформированных исходя из прегравидарного ИМТ женщины, были обнаружены дополнительные закономерности. Известно, что и вне беременности масса тела человека связана с тиреоидным статусом. Колебания уровней гормонов тиреоидной оси даже в пределах референсных значений могут оказывать влияние на массу тела, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста. Современные исследования демонстрируют, что для людей с большим индексом массы тела, в том числе пациентов без гипо- или гипертиреоза, характерна более высокая концентрация тиреотропного гормона и более низкий уровень свободного тироксина [62, 53].

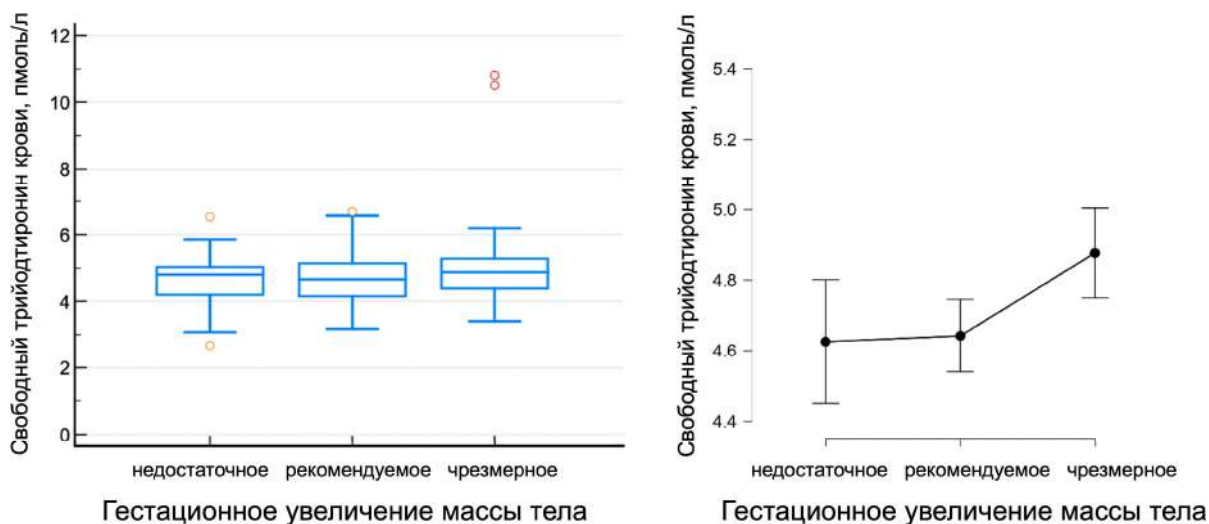


Рисунок 13 – Концентрация ТЗ_{св} в крови беременных женщин в группах с разным гестационным увеличением массы тела, отличия между группами значимы, $p=0,008$, непараметрический критерий Краскела-Уоллиса

Сначала была оценена связь между прегравидарным индексом массы тела женщины и абсолютным значением гравидарного прироста веса. По результатам корреляционного анализа была выявлена слабая обратная связь ($r_s = -0,167$, 95% ДИ: $-0,258$ - $(-0,074)$, $p < 0,001$). То есть женщины с более высоким значением прегравидарного ИМТ будут набирать меньшее количество килограммов при беременности, что связано с физиологическими особенностями гестационного периода [154].

В связи с небольшим количеством пациенток с дефицитом веса (18) и ожирением (38) в когорте беременных, анализируемой в настоящей главе, было сформировано всего 2 группы по прегравидарному индексу массы тела: в первую группу вошли 301 женщина с дефицитом веса и нормальной прегравидарной массой тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$), во вторую группу – 129 пациенток с избыточным весом и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$). Проследив динамику прибавки веса в течение беременности у женщин с разным индексом массы тела, мы получили следующие результаты (рис. 14).

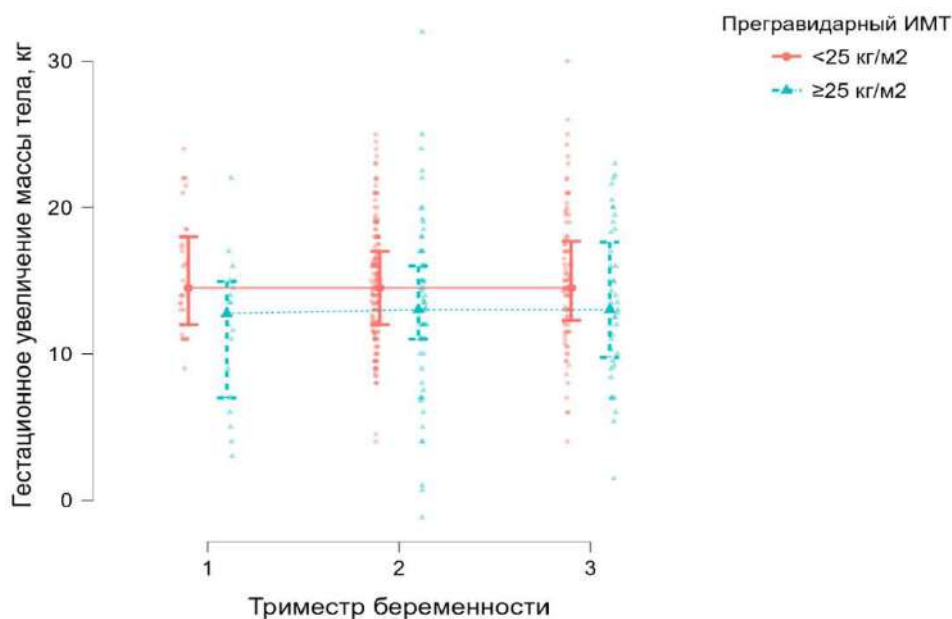


Рисунок 14 – Гестационное увеличение массы тела по триместрам беременности у пациенток с разным прегравидарным ИМТ

Как видно из графика, пациентки с более высокими значениями прегравидарного ИМТ действительно набирали меньше килограммов в любом триместре беременности по сравнению со второй группой ($p < 0,001$). От срока гестации значение ГУМТ в разных группах ИМТ не зависит ($p = 0,284$). То есть в любом триместре беременности пациентки с большим прегравидарным индексом массы тела наберут меньшее количество килограммов.

Следующим этапом была оценка взаимодействия между уровнем гормонов тиреоидной оси в крови беременных и прегравидарным ИМТ. Для подтверждения наличия связи в настоящем исследовании был проведен корреляционный анализ. Для значения $T3_{св}$ ранговый коэффициент корреляции Спирмена составил 0,251 (95% ДИ: 0,16-0,337, $p < 0,001$) (рис. 15), а для свободного тироксина r_s оказался равным -0,103 (95% ДИ: -0,196-(-0,008), $p = 0,033$) (рис. 16). Следовательно, прегравидарный ИМТ женщины имеет положительную связь с концентрацией $T3_{св}$ в крови при беременности и отрицательную – с $T4_{св}$. Связи между значением ТТГ и прегравидарным ИМТ не обнаружено ($p = 0,216$).

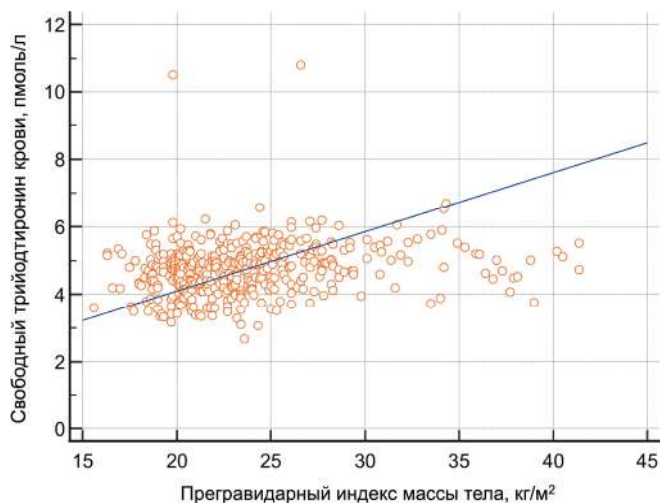


Рисунок 15 – Корреляционная связь между уровнем $T3_{св}$ в крови беременных женщин и значением прегравидарного индекса массы тела

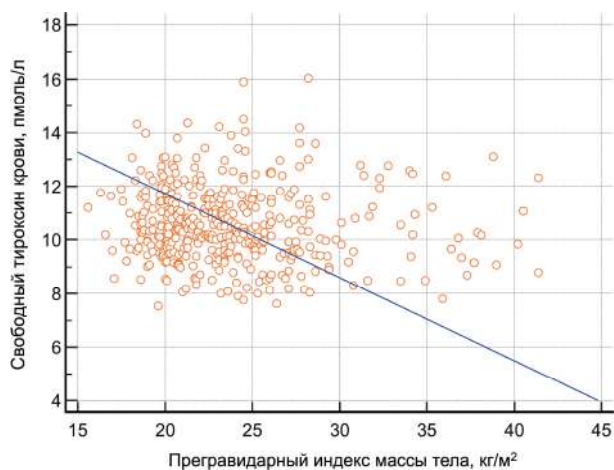


Рисунок 16 – Корреляционная связь между уровнем $T4_{св}$ в крови беременных женщин и значением прегравидарного индекса массы тела

В группе женщин с прегравидарным ожирением и избыточным весом значения $T3_{св}$ в крови были статистически значимо выше, чем у пациенток с нормальным или недостаточным весом до беременности ($p=0,03$). Для $T4_{св}$ выявлена обратная закономерность: уровень свободного тироксина в крови был статистически значимо выше у беременных с исходным ИМТ <25 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p<0,001$).

Таким образом, вес женщины, с которым она вступала в беременность, определенно ассоциирован как с концентрацией $T3_{св}$ и $T4_{св}$ в крови при беременности, так и с ГУМТ. Для ответа на вопрос о влиянии прегравидарного ИМТ на связь показателей тиреоидного статуса с прибавкой веса в гестационный

период следующим этапом анализа было построение линейных моделей, где ГУМТ – это зависимая переменная, а гормоны тиреоидной оси и прегравидарный ИМТ – ковариаты. Взаимодействие свободного тироксина в крови и прегравидарного ИМТ ($T4_{св} \cdot \text{прегравидарный ИМТ}$) в аспекте влияния на ГУМТ было незначимым ($p=0,208$). По результатам анализа, индекс массы тела женщины до беременности никак не модифицировал связь свободного тироксина с гестационной прибавкой веса. Как концентрация $T4_{св}$ в крови женщины ($p<0,001$), так и уровень ее прегравидарного ИМТ ($p<0,001$) в линейной модели статистически значимо влияют на уровень ГУМТ. Связь $T4_{св}$ с ГУМТ остается статистически значимой даже с поправкой на ИМТ до беременности.

Для женщин с разным ИМТ до беременности также был проведен корреляционный анализ (рис. 17). Как видно из графиков, при увеличении ИМТ связь $T4_{св}$ с ГУМТ становится сильнее, и различия между группами статистически значимые ($p<0,001$). Однако стоит отметить, что общее направление обозначенной связи в зависимости от группы ИМТ не изменяется, что согласуется с результатами линейной модели.

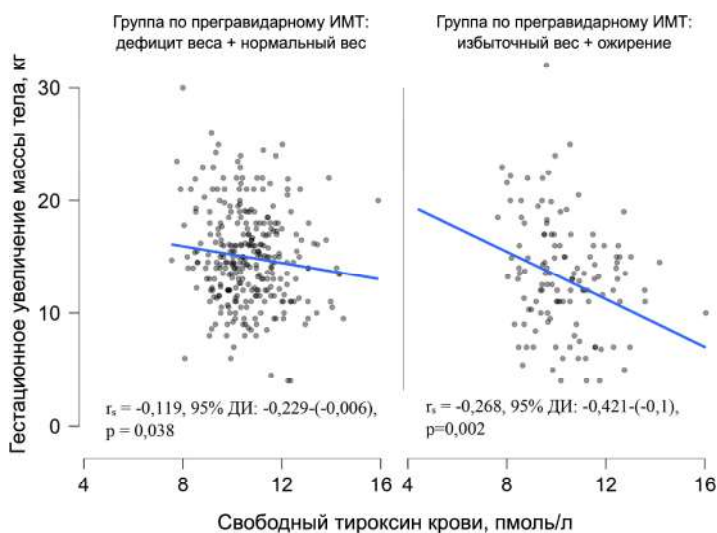


Рисунок 17 – Корреляционная связь между уровнем $T4_{св}$ в крови беременных и ГУМТ в зависимости от группы прегравидарного ИМТ

Следующим этапом были проанализированы результаты линейной модели для свободного трийодтиронина. В ходе корреляционного анализа, приведенного

выше, связи между уровнем $T3_{св}$ и гестационной прибавкой веса выявлено не было. Тем не менее, при построении линейной модели с поправкой на прегравидарный ИМТ появляется статистически значимая ассоциация между $T3_{св}$ и ГУМТ ($p < 0,001$). Переменная, отражающая взаимодействие свободного трийодтиронина в крови и прегравидарного ИМТ ($T3_{св} * \text{прегравидарный ИМТ}$) в аспекте влияния на ГУМТ также оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, при поправке на уровень прегравидарного ИМТ появляется связь между концентрацией свободного трийодтиронина при беременности и значением гестационной прибавки веса. Изучаемая ассоциация в каждой из 2 сформированных групп прегравидарного ИМТ отображена на рисунке 18.

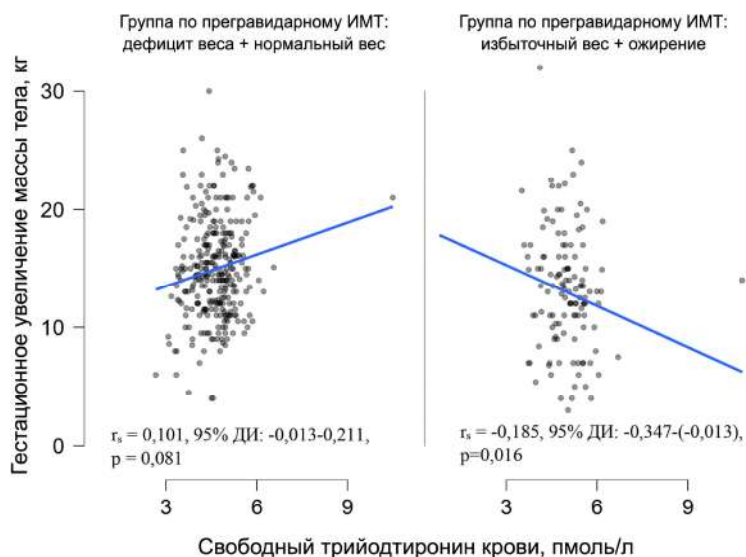


Рисунок 18 – Корреляционная связь между уровнем $T3_{св}$ в крови беременных и ГУМТ в зависимости от группы прегравидарного ИМТ

Обращает на себя внимание изменение направления изучаемой связи для $T3_{св}$. В группе пациенток с нормальным весом и дефицитом веса была получена положительная связь, хотя и не была достигнута статистическая значимость ($p = 0,081$), а в группе избытка и ожирения – отрицательная. Таким образом, в разных группах ИМТ ассоциация между $T3_{св}$ и ГУМТ отличается. Для ТТГ статистически значимой связи со значением ГУМТ не обнаружено даже с поправкой на прегравидарный ИМТ ($p = 0,254$).

Полученные результаты и литературные данные указывают на необходимость поправки на прегравидарный индекс массы тела женщины при анализе связи свободного трийодтиронина в крови и прироста массы в гестационном периоде.

3.2 Иные потенциальные предикторы, оказывающие влияние на взаимодействие гормонов тиреоидной оси с гестационной прибавкой веса

По данным современных научных работ, при анализе связи показателей тиреоидного статуса с метаболизмом в гестационном периоде важно учитывать и триместр беременности. Известно, что уровни гормонов тиреоидной оси меняются с увеличением срока гестации [184, 149]. В ответ на повышение функциональной активности щитовидной железы во время беременности первым реагирует ТТГ: его концентрация уменьшается в первом триместре и достигает максимального значения в третьем. Уровни $T4_{св}$ и $T3_{св}$ в крови, напротив, уменьшаются по мере прогрессирования беременности. При анализе исследуемых гормонов у 430 пациенток выборки в первом триместре забор крови был произведен у 55 беременных, во втором – у 239 и в третьем – у 136 женщин.

Действительно, при сравнении концентрации ТТГ в крови по триместрам были выявлены статистически значимые различия ($H=24,39$, $df=2$, $p<0,001$). В анализируемой выборке значение тиреотропного гормона в 1-ом триместре было ниже, чем показатели на более поздних сроках: во 2-ом ($p<0,001$) и 3-ем ($p<0,001$) триместрах (рис. 19). Значения ТТГ в 2 последних группах статистически значимо не различались ($p=0,544$).

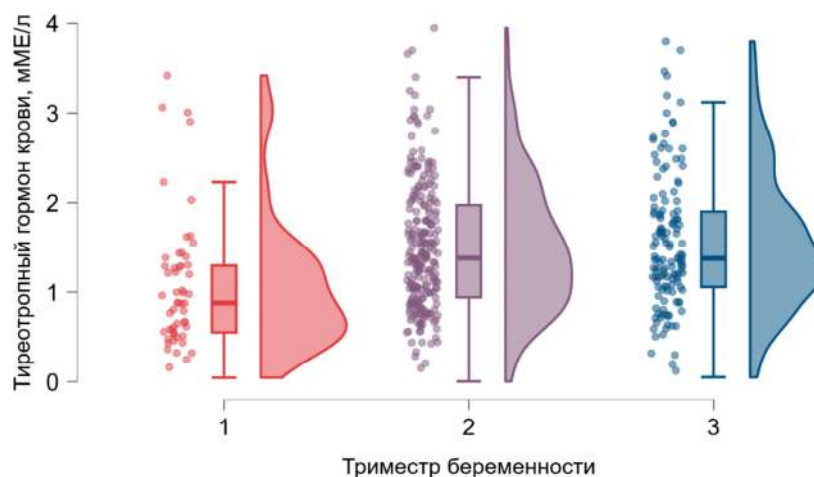


Рисунок 19 – Изменение уровня ТТГ по триместрам беременности, $p < 0,001$, непараметрический критерий Краскела-Уоллиса

Уровни $T_{4\text{св}}$ и $T_{3\text{св}}$ в анализируемой выборке, напротив, имели тенденцию к снижению по мере прогрессирования беременности (рис. 20).

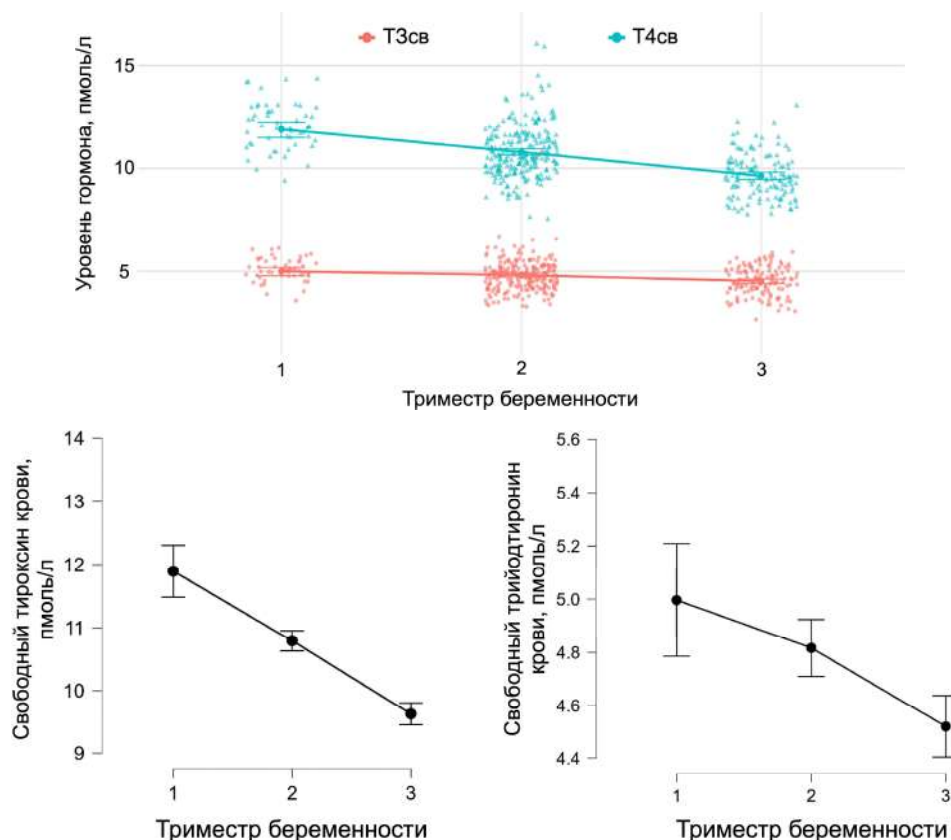


Рисунок 20 – Изменение концентрации $T_{4\text{св}}$ и $T_{3\text{св}}$ по триместрам беременности, отличия между группами значимы. Для $T_{4\text{св}}$ $p < 0,001$, для $T_{3\text{св}}$ $p < 0,001$; непараметрический критерий Краскела-Уоллиса

Максимальное значение медианы $T4_{cb}$ зафиксировано в 1-ом триместре и составило 11,95 (11,16; 12,77) пмоль/л, а минимальное – в 3-ем триместре и было равно 9,56 (8,95; 10,24) пмоль/л ($p < 0,001$). Различия со значениями во 2-ом триместре беременности также статистически значимые ($p < 0,001$). Для уровня $T3_{cb}$ обнаружена аналогичная закономерность. Медиана по свободному трийодтирону в 1-ом триместре составила 5,02 пмоль/л и была статистически значимо выше, чем во 2-ом (4,8 пмоль/л, $p = 0,005$) и 3-ем (4,5 пмоль/л, $p < 0,001$) триместрах беременности.

Для оценки более тонкого взаимодействия также был проведен корреляционный анализ со сроком гестации, измерявшимся в неделях беременности. Выявлена прямая связь с уровнем ТТГ ($r_s = 0,173$, 95% ДИ: 0,079-0,263, $p < 0,001$) и обратная – с уровнем $T4_{cb}$ ($r_s = -0,609$, 95% ДИ: -0,665-(-0,546), $p < 0,001$) и $T3_{cb}$ ($r_s = -0,272$, 95% ДИ: -0,358-(-0,182), $p < 0,001$).

Стоит отметить, что ни триместр беременности ($p = 0,679$), ни срок гестации ($p = 0,185$) на значение гестационного прироста массы тела в результате корреляционного анализа статистически значимого влияния не оказывали. При построении линейной модели с включением срока гестации статистически значимой связи для ТТГ и ГУМТ также не выявлено ($p = 0,124$). Тот же результат получен и при включении триместра беременности: связь ТТГ с прибавкой веса не обнаружена ($p = 0,398$). Таким образом, даже с поправкой на срок гестации статистически значимого взаимодействия между ТТГ и ГУМТ выявлено не было.

Взаимодействие свободного тироксина в крови и срока гестации ($T4_{cb}$ *срок гестации) в аспекте влияния на ГУМТ было незначимым ($p = 0,208$). Отдельно срок гестации ($p = 0,372$) и триместр беременности ($p = 0,53$) также не оказывали влияния на прибавку веса, однако значимость взаимодействия $T4_{cb}$ с прибавкой веса сохранялась ($p < 0,001$). Ассоциация $T4_{cb}$ -ГУМТ в каждом триместре беременности проиллюстрирована на рисунке 21.

В группах по триместрам статистическая значимость не достигнута в связи со снижением мощности анализа. Тем не менее, как видно из графиков, направление связи на протяжении беременности не меняется, а углы наклона

прямых практически равны. Таким образом, взаимодействие $T4_{cb}$ -ГУМТ будет примерно одинаковым в каждом триместре беременности. Данный вывод подтверждается и результатами линейной модели, описанной ранее: срок гестации не модифицирует ассоциацию $T4_{cb}$ -ГУМТ.

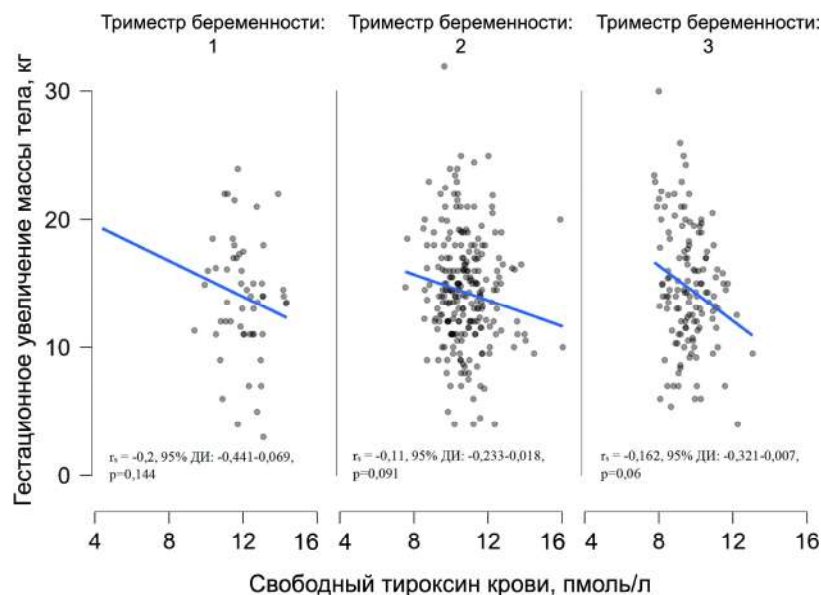


Рисунок 21 – Корреляционная связь между уровнем $T4_{cb}$ в крови беременных и ГУМТ в зависимости от триместра беременности

Что касается уровня $T3_{cb}$, при включении в модель срока беременности появляется статистически значимая ассоциация между $T3_{cb}$ и ГУМТ ($p < 0,01$). Переменная, отражающая взаимодействие свободного трийодтиронина в крови и срока гестации ($T3_{cb} * \text{срок гестации}$) в аспекте влияния на ГУМТ также оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). То есть при поправке на срок гестации появляется связь между концентрацией свободного трийодтиронина в крови и значением гестационной прибавки веса. Изучаемая ассоциация в каждом триместре беременности отображена на рисунке 22.

Действительно, как видно из графика, связь $T3_{cb}$ -ГУМТ изменяется: в 1-ом триместре связь отрицательная, а в 3-ем – положительная. Для второго триместра статистическая значимость достигнута не была ($p = 0,158$). Таким образом, на ранних сроках гестации чем меньше значение $T3_{cb}$, тем больше будет прибавка веса, а на поздних – наоборот.

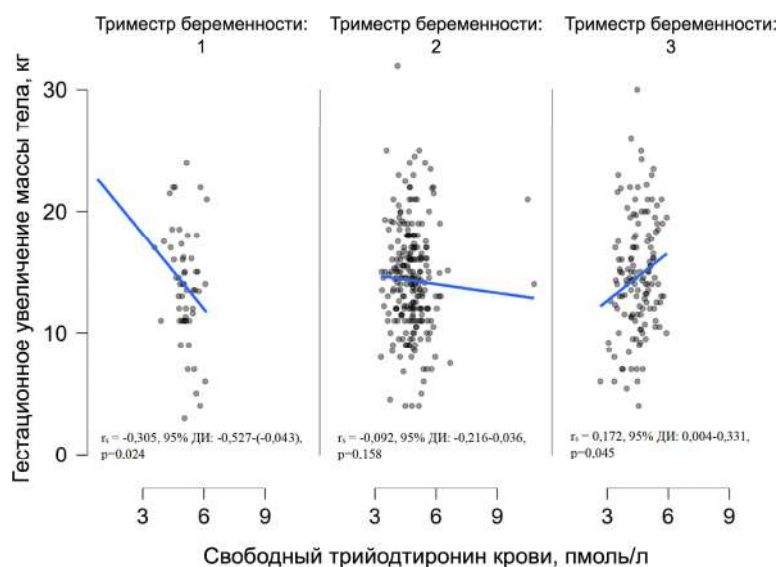


Рисунок 22 – Корреляционная связь между уровнем ТЗ_{св} в крови беременных и ГУМТ в зависимости от триместра беременности

Срок гестации и триместр беременности не являются статистически значимыми предикторами влияния гормонов тиреоидной оси на ГУМТ. Тем не менее, изучаемые гормоны изменяются по мере прогрессирования беременности, а срок гестации даже модифицирует взаимодействие ТЗ_{св}-ГУМТ в общей когорте. В этой связи расчет критических значений тиреоидных гормонов при беременности необходимо делать с учетом срока гестации.

По данным отдельных научных работ, на гестационную прибавку веса может оказывать влияние возраст женщины и паритет родов [28, 152]. Для оценки правильности данного заключения в исследуемой выборке предварительно было сформировано всего 2 группы беременных по количеству родов в анамнезе: первородящие (n=258) и повторнородящие (n=172). Среднее значение прибавки веса среди первородящих составило $14,9 \pm 4,7$ кг и было статистически значимо выше ($p=0,003$), чем в группе повторнородящих женщин, где средняя прибавка веса была равна $13,5 \pm 4,4$ кг.

Что касается возраста пациенток, в настоящем исследовании не обнаружено его статистически значимой связи со значением гестационной прибавки веса ($p=0,145$).

3.3 Вклад гормонов щитовидной железы в чрезмерное и недостаточное гестационное увеличение массы тела

Одной из задач проводимых расчетов в данной работе была возможность прогнозирования патологических девиаций гестационного увеличения веса по концентрации тиреоидных гормонов в крови беременной. Следующим этапом анализа было построение многофакторной регрессионной модели со значением ГУМТ в качестве зависимой переменной. Для этого были отобраны все показатели, значимо влияющие на прибавку веса по результатам приведенных выше расчетов. Также были дополнительно изучены уровни антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, измеренные в ходе настоящего исследования. Статистически значимого влияния на ГУМТ по результатам корреляционного анализа АТ-ТГ ($p=0,631$) и АТ-ТПО ($p=0,56$) не оказывали, в связи с чем в модель не включены. Был использован многофакторный линейный регрессионный анализ с последовательным подбором предикторов. Итого, в финальный вариант вошли следующие переменные: $T4_{св}$, $T3_{св}$, паритет родов, прегравидарный ИМТ, а также переменная взаимодействия $T3_{св}$ *прегравидарный ИМТ, поскольку значение ИМТ женщины, как было обнаружено ранее, модифицирует связь $T3_{св}$ -ГУМТ. Построена линейная регрессионная модель со следующими выходными параметрами: $R^2 = 0,173$, Adjusted $R^2 = 0,163$, $F = 17,73$, $p < 0,001$. Все предикторы были статистически значимыми.

Коэффициент регрессии (β) для свободного тироксина составил $-0,724$ (95% ДИ: $-1,024$ - $(-0,425)$, $p < 0,001$), а для свободного трийодтиронина данный показатель был равен $5,53$ (95% ДИ: $2,555$ - $8,505$, $p < 0,001$). Таким образом, при увеличении $T4_{св}$ на 1 пмоль/л значение ГУМТ будет уменьшаться на 724 г. При увеличении $T3_{св}$ с поправкой на прегравидарный ИМТ прибавка веса, напротив, будет увеличиваться. Вывести аналогичное числовое значение для свободного трийодтиронина в данном уравнении нельзя в связи с включением в модель переменной взаимодействия $T3_{св}$ *прегравидарный ИМТ. Паттерн связи $T3_{св}$ -ИМТ, таким образом, будет меняться в зависимости друг от друга.

Действительно, направление связи ИМТ с уровнем ГУМТ изменилось с поправкой на $T_{3_{св}}$ ($\beta = 0,72$, 95% ДИ: $-0,637-(-0,149)$, $p=0,02$). Паритет родов ($\beta = -1,275$, 95% ДИ: $-2,118-(-0,432)$, $p=0,003$) также являлся статистически значимым предиктором ГУМТ. У повторнородящих относительно первородящих значение гестационной прибавки веса статистически значимо ниже.

Следует оговориться, что выводы из регрессионного анализа применимы для генеральной совокупности только в рамках использованного в исследовании диапазона значений, а полученные результаты являются усредненными значениями для данной когорты. Показатель adjusted R^2 составил 0,173, а следовательно, 17,3% вариабельности гестационного увеличения массы тела можно объяснить действием проанализированных предикторов. Оставшиеся 82,7% объясняются действием иных факторов, не оценивавшихся в настоящем исследовании. Для проанализированных параметров не выявлена мультиколлинеарность: при подборе потенциальных предикторов отбрасывались переменные, сильно коррелирующие друг с другом. Максимальное значение коэффициента корреляции между показателями, включенными в финальную модель, составило 0,251.

По результатам проведенного анализа была выведена формула расчета предполагаемой гестационной прибавки веса женщины на основании концентрации тиреоидных гормонов, прегравидарного ИМТ, паритета родов:

$$Z = 3,424 - 0,724 * X_1 + 5,53 * X_2 + 0,72 * X_3 - 0,214 * X_2 * X_3 - 1,275 * X_4,$$

где Z - это предполагаемое значение ГУМТ, X_1 - это концентрация $T_{4_{св}}$, X_2 - это концентрация $T_{3_{св}}$, X_3 - это значение прегравидарного индекса массы тела, X_4 - это паритет родов (качественная переменная: 0-первородящие, 1-повторнородящие).

Итак, в настоящем исследовании выявлена связь между количественным значением ГУМТ и концентрацией $T_{4_{св}}$ в крови у беременных женщин и $T_{3_{св}}$ с поправкой на прегравидарный ИМТ. Далее следует определить вероятность попадания беременной в группу чрезмерного или недостаточного прироста веса по известным уровням гормонов. Для этого проведем логистический регрессионный анализ. В анализ включим значения свободного тироксина и

трийодтиронина, а также прегравидарного ИМТ женщины. Были построены модели для чрезмерного (Nagelkerke $R^2 = 0,079$, AIC = 573,881, $\chi^2 = 26,116$, $p < 0,001$) и недостаточного ГУМТ (Nagelkerke $R^2 = 0,057$, AIC = 375,401, $\chi^2 = 14,67$, $p = 0,002$). По результатам логистической регрессии обнаружено, что уровни свободного тироксина и трийодтиронина в крови статистически значимо связаны как с чрезмерной, так и с недостаточной гестационной прибавкой веса. При более высоком значении $T4_{св}$ повышался шанс недостаточного гравидарного прироста веса (ОШ 1,392, 95% ДИ: 1,153-1,681, $p < 0,001$) и снижался шанс чрезмерного (ОШ 0,835, 95% ДИ: 0,721-0,966, $p = 0,015$). При увеличении концентрации $T3_{св}$, напротив, снижался шанс недостаточного гестационного увеличения массы тела (ОШ 0,628, 95% ДИ: 0,422-0,936, $p = 0,022$) и возрастал шанс чрезмерного (ОШ 1,537, 95% ДИ: 1,151-2,053, $p = 0,004$). Для прегравидарного ИМТ обнаружена закономерность с чрезмерной прибавкой веса: при более высоком значении ИМТ женщины до беременности будет повышаться шанс попадания в группу чрезмерного ГУМТ (ОШ 1,065, 95% ДИ: 1,018-1,115, $p = 0,006$).

Таким образом, концентрации $T3_{св}$ и $T4_{св}$ в крови беременной женщины могут служить предикторами патологических девиаций гестационного прироста веса. Что касается ИМТ женщины до беременности, данный показатель имеет отрицательную корреляционную связь с количественным значением ГУМТ. В то же время по мере увеличения прегравидарного ИМТ женщины будет увеличиваться шанс попадания в группу чрезмерной прибавки веса при беременности. Действительно, как было указано ранее, пациентки с прегравидарным избытком веса в абсолютном исчислении набирают меньше килограммов, что обусловлено физиологическими особенностями гестационного периода. Однако, нормы прибавки массы тела для женщин с избытком веса и ожирением имеют небольшой интервал, поэтому превысить его в гестационный период и попасть в группу чрезмерного ГУМТ довольно легко.

Для выявления критических значений $T4_{св}$ и $T3_{св}$ в аспекте прогнозирования патологических девиаций ГУМТ был проведен ROC-анализ. В клинической практике среди беременных женщин важно вовремя выявить пациенток со

склонностью к чрезмерному или недостаточному набору веса и предпринять меры по профилактике патологических девиаций ГУМТ. В этой связи в расчетах предпочтение отдавалось более высокой чувствительности нежели специфичности. Вместо оптимальной точки отсечения, рассчитанной по индексу Юдена, были выбраны пороговые значения с чувствительностью не ниже 80%, высоким индексом Юдена и максимально возможной при данных условиях специфичностью. Все статистически значимые модели репортированы ниже.

По результатам ROC-анализа, диагностически ценным классификатором при прогнозировании недостаточной гестационной прибавки веса оказался свободный тироксин. Пороговый уровень $T4_{св}$ составил 9,85 пмоль/л с чувствительностью 80% (95% ДИ: 68,7-88,6) и специфичностью 33,9% (95% ДИ: 29-39). Площадь под ROC-кривой (AUC) для значения свободного тироксина оказалась равной 0,605 (95% ДИ: 0,558-0,652, $p=0,004$). Прогностическая ценность положительного результата невысокая и составила 19%, что обусловлено малым количеством пациенток с недостаточной гестационной прибавкой веса в сравнении с другими группами. Прогностическая ценность отрицательного результата – 89,7%. В связи с низким значением специфичности повышается вероятность ложноположительного результата. Тем не менее, дополнительные профилактические меры, включающие рассказ о правильном питании и контроль массы тела, не навредят даже пациенткам, ложноположительным по данному критерию. Важнее не пропустить тех беременных женщин, которые действительно попадут в группы патологической прибавки веса. При прогнозировании чрезмерного ГУМТ статистическую значимость в общей когорте продемонстрировал свободный трийодтиронин. Однако, площадь под ROC-кривой для $T3_{св}$ составила всего 0,587 (95% ДИ: 0,539-0,634, $p=0,002$), что свидетельствует о неудовлетворительном качестве выбранной модели.

Как было доказано ранее, при анализе гормонов щитовидной железы у будущей матери важно учитывать и срок гестации, на котором производился забор крови, так как концентрация $T3_{св}$ и $T4_{св}$ изменяется по мере

прогрессирования беременности. Произведем расчеты пороговых значений изучаемых гормонов по триместрам.

Для первого триместра беременности статистически значимых классификаторов для выявления чрезмерного или недостаточного ГУМТ среди тиреоидных гормонов обнаружено не было. При изучении значимости измерения гормонов во 2-ом триместре беременности диагностическую ценность в прогнозировании недостаточного ГУМТ продемонстрировал свободный тироксин (рис. 23). Критическая точка $T4_{св}$ оказалась равной 10,1 пмоль/л с чувствительностью 82,9% (95% ДИ: 67,9-92,8) и специфичностью 33,3% (95% ДИ: 26,8-40,4). Значение AUC составило 0,626 (95% ДИ: 0,561-0,687, $p=0,009$). Прогностическая ценность положительного результата невысокая и была равна 20,5%. Прогностическая ценность отрицательного результата достигла 90,4%. Полученные значения практически дублируют результаты по свободному тироксину для общей когорты.

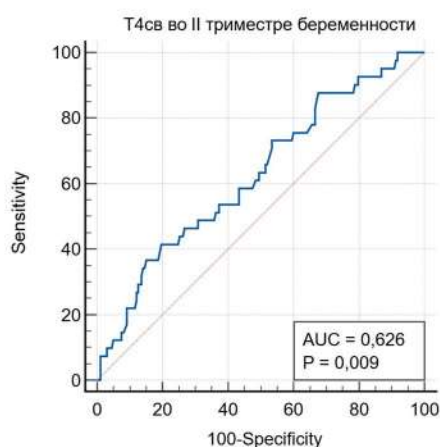


Рисунок 23 – ROC-анализ, оценка прогностической ценности измерения свободного тироксина в крови во II триместре беременности для диагностики недостаточного гестационного увеличения массы тела. Примечание:

Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

В 3-ем триместре беременности при прогнозировании недостаточной гестационной прибавки веса по значениям тиреоидных гормонов значение AUC для $T3_{св}$ составило 0,673 (95% ДИ: 0,587-0,751, $p=0,02$) (рис. 24). Точка отсечения

для свободного трийодтиронина получилась равной 4,9 пмоль/л с чувствительностью 84,2% (95% ДИ: 60,4-96,6) и специфичностью 35% (95% ДИ: 26,5-44,4). Прогностическая ценность положительного результата невысокая и составила 17,4%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 93,2%.

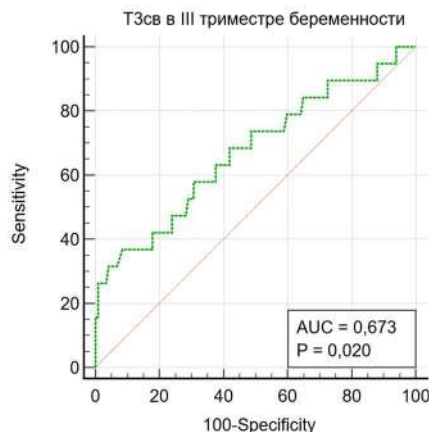


Рисунок 24 – ROC-анализ, оценка прогностической ценности измерения свободного трийодтиронина в крови в III триместре беременности для диагностики недостаточного гестационного увеличения массы тела. Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

Таким образом, при уровне $T4_{св} >10,1$ пмоль/л во втором триместре беременности и $T3_{св} \leq 4,9$ пмоль/л в третьем триместре возрастает вероятность попадания пациентки в группу недостаточного гестационного прироста массы тела.

Для предикции чрезмерной гестационной прибавки веса в 3-ем триместре беременности диагностическую значимость продемонстрировали как уровень $T4_{св}$, так и уровень $T3_{св}$ (рис. 25). Порог отсечения для концентрации свободного тироксина был равен 10,29 пмоль/л с чувствительностью 82,8% (95% ДИ: 71,3-91,1) и специфичностью 26,4% (95% ДИ: 16,7-38,1). Площадь под ROC-кривой составила 0,611 (95% ДИ: 0,524-0,693, $p=0,022$). Прогностическая ценность положительного результата была равна 50%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 63,3%. Для $T3_{св}$ значение AUC достигло 0,704 (95%

ДИ: 0,62-0,779, $p < 0,001$), что свидетельствует о хорошем качестве выбранной модели.

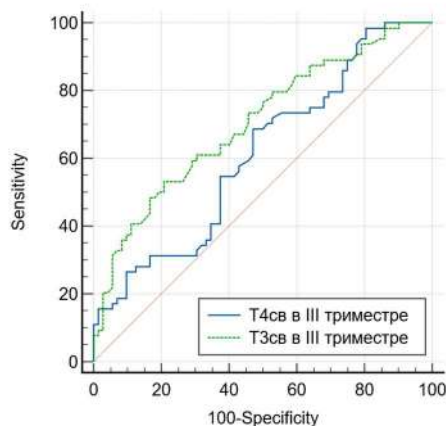


Рисунок 25 – ROC-анализ, оценка прогностической ценности измерения свободного тироксина и свободного трийодтиронина в крови в III триместре беременности для диагностики чрезмерного гестационного увеличения массы тела. Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

Оптимальная точка разделения для свободного трийодтиронина была равна 4,18 пмоль/л с чувствительностью 81,2% (95% ДИ: 69,5-89,9) и специфичностью 41,7% (95% ДИ: 30,2-53,9). Прогностическая ценность положительного результата составила 55,3%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 71,4%. Таким образом, при значении $T4_{св} \leq 10,29$ пмоль/л и $T3_{св} > 4,18$ пмоль/л в третьем триместре беременности возрастает вероятность чрезмерного гестационного увеличения веса.

Итак, ROC-анализ продемонстрировал предиктивную ценность измерения свободного трийодтиронина и свободного тироксина в крови беременных в прогнозировании патологических девиаций ГУМТ. Прогностическая способность $T3_{св}$ для чрезмерной прибавки веса усилилась в 3-ем триместре беременности по сравнению с результатами в общей когорте (AUC 0,587→0,704). Прогностическая способность $T4_{св}$ для предикции недостаточной прибавки веса также незначительно возросла во втором триместре беременности (AUC 0,605→0,626).

Для оценки вероятности развития чрезмерной гестационной прибавки веса на основании проведенных расчетов также можно вывести уравнение:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

где P - это вероятность развития чрезмерной гестационной прибавки веса; e - это математическая константа (основание натурального логарифма). Исходя из проведенного регрессионного анализа: $Z = -1,833 - 0,181 \cdot X_1 + 0,43 \cdot X_2 + 0,063 \cdot X_3$, где X_1 - это концентрация $T_{4\text{св}}$, X_2 - это концентрация $T_{3\text{св}}$, X_3 - это значение прегравидарного индекса массы тела.

Данная модель позволяет прогнозировать развитие чрезмерной гестационной прибавки веса с чувствительностью 80,4% и специфичностью 40,7% (для точки отсечения по предсказанной вероятности = 0,372). Таким образом, при значении P по указанной формуле выше 0,372 пациентка будет относиться к группе высокого риска чрезмерного ГУМТ.

3.4 Роль гормонов тиреоидной оси в реализации осложнений беременности, связанных с исходной массой тела и ее гестационным увеличением

У женщин с гестационными гипертензивными расстройствами зафиксированы статистически более низкие значения $T_{4\text{св}}$ в крови в сравнении с пациентками с нормальным АД ($p=0,002$) (рис. 26). Для ТТГ ($p=0,422$) и $T_{3\text{св}}$ ($p=0,085$) статистически значимых закономерностей не обнаружено.



Рисунок 26 – Уровень свободного тироксина у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами и с нормальным артериальным давлением, отличия между группами значимы, $p=0,002$, непараметрический критерий

Манна-Уитни

Схожие закономерности определены для гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Для пациенток с ГАГ ($p=0,037$) и ПЭ ($p=0,018$) были характерны более низкие значения $T4_{св}$ в крови (рис. 27). Для ТТГ и $T3_{св}$ статистически значимых различий не обнаружено.

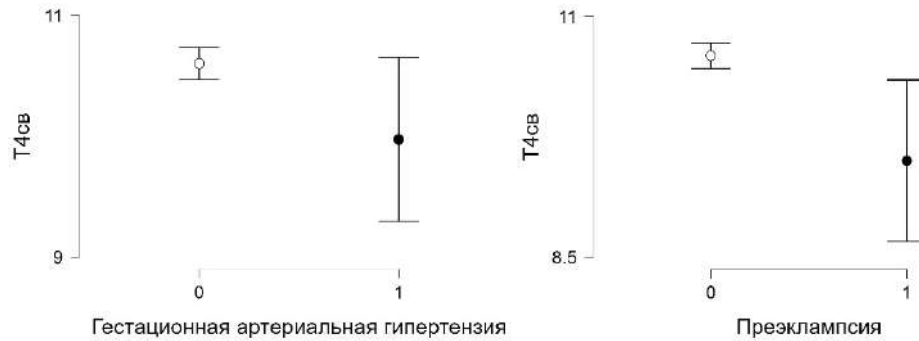


Рисунок 27 – Уровень свободного тироксина у пациенток с гестационной артериальной гипертензией ($p=0,037$) и преэклампсией ($p=0,018$), отличия между группами значимы, непараметрический критерий Манна-Уитни

При анализе значений ТТГ, $T3_{св}$ и $T4_{св}$ в группах пациенток с ГСД и макросомии плода статистически значимых различий с группами контроля не выявлено.

При мультиномиальной регрессии для прогнозирования гестационных гипертензивных расстройств статистически значимыми предикторами в модели оказались ГУМТ в совокупности с ИМТ, а также $T3_{св}$ и $T4_{св}$. Связь с ГУМТ пропадала при исключении ИМТ. $T3_{св}$ и $T4_{св}$ как по отдельности, так и в совокупности (Nagelkerke $R^2 = 0,103$, AIC = 200,581, $\chi^2 = 17,534$, $p=0,005$) являются статистически значимыми предикторами гестационных гипертензивных расстройств. Шанс развития гипертензивных нарушений при беременности возрастал при снижении уровня $T4_{св}$ в крови матери (ОШ 0,571, 95% ДИ: 0,409-0,797, $p=0,001$) и увеличении уровня $T3_{св}$ (ОШ 1,771, 95% ДИ: 1,202-2,607, $p=0,004$). Однако связь с $T3_{св}$ слабая и при включении в модель ИМТ она пропадает. В общей модели, включившей все перечисленные параметры (Nagelkerke $R^2 = 0,179$, AIC = 191,059, $\chi^2 = 31,056$, $p=0,025$), при повышении ГУМТ с поправкой на ИМТ (ОШ 1,103, 95% ДИ: 1,014-1,2, $p=0,023$) и

прегравидарного ИМТ (ОШ 1,162, 95% ДИ: 1,071-1,261, $p < 0,001$) возрастал шанс развития гестационных гипертензивных расстройств. При увеличении концентрации $T4_{св}$, напротив, шанс снижался (ОШ 0,674, 95% ДИ: 0,482-0,943, $p = 0,021$), как и в отдельном анализе. При этом уровни ТТГ, $T3_{св}$ и $T4_{св}$ не оказывают влияния на взаимодействие ГУМТ и гипертензивных нарушений.

В прогнозировании ГАГ статистическую значимость продемонстрировали лишь значения ГУМТ и прегравидарного ИМТ. При повышении гестационной прибавки веса будет увеличиваться шанс развития ГАГ (ОШ 1,179, 95% ДИ: 1,077-1,291, $p < 0,001$), как и при пошаговом увеличении прегравидарного ИМТ женщины (ОШ 1,164, 95% ДИ: 1,063-1,276, $p = 0,001$). Гормоны щитовидной железы и ТТГ были исключены в связи с незначимостью оказываемых эффектов. При их включении в модель связь ГУМТ-ГАГ статистически значимо не менялась. Для ПЭ статистическую значимость продемонстрировал только ИМТ ($p = 0,002$). Гормоны щитовидной железы и ТТГ значимого влияния на вероятность развития ПЭ не оказывали. При поправке на уровни анализируемых гормонов связи значения ГУМТ с развитием ПЭ выявлено не было.

В прогнозировании ГСД, как было обозначено ранее, статистическую значимость продемонстрировал ИМТ: у беременных с более высоким значением прегравидарного ИМТ шанс развития ГСД возрастал (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,077-1,19, $p < 0,001$). Напротив, при увеличении ГУМТ шанс ГСД будет снижаться, однако данный эффект пропадал при включении в модель прегравидарного ИМТ женщины. Гормоны щитовидной железы и ТТГ значимого влияния на эти связи не оказывали.

В предикции макросомии плода значимость также продемонстрировали ГУМТ и ИМТ как в общей модели, так и по отдельности. У женщин с более высоким значением прегравидарного ИМТ возрастал шанс макросомии плода (ОШ 1,101, 95% ДИ: 1,047-1,158, $p < 0,001$) так же, как и при увеличении прибавки веса (ОШ 1,123, 95% ДИ: 1,067-1,181, $p < 0,001$). Уровни ТТГ, $T3_{св}$ и $T4_{св}$ при эутиреозе значимого влияния на вероятность макросомии не оказывают, и при их включении в модель связь ГУМТ с рождением крупных детей не менялась.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. GESTАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

По данным отдельных научных публикаций, важными факторами, оказывающими влияние на углеводно-жировой обмен беременных женщин, могут быть плацентарные факторы PAPP-A и β -ХГЧ [54, 88]. Для оценки значимости вклада биохимических маркеров в итоговый показатель ГУМТ мы провели анализ данных всех 552 включенных в исследование пациенток. В настоящей главе использованы значения параметров PAPP-A и β -ХГЧ, измеренных в рамках I пренатального скрининга в первом триместре беременности.

С целью выявления взаимосвязи между количественными показателями PAPP-A, β -ХГЧ и гестационной прибавки веса был проведен корреляционный анализ. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена для PAPP-A составил 0,127 (95% ДИ: 0,03-0,22, $p=0,01$). Таким образом, с повышением уровня данного протеина в крови матери в первом триместре итоговое значение гестационной прибавки веса будет увеличиваться (рис. 28). Для β -ХГЧ статистически значимой взаимосвязи не обнаружено ($p=0,221$).

Далее была произведена оценка исследуемых параметров в группах с разным ГУМТ: у 220 пациенток – с рекомендованным, у 84 – с недостаточным и у 248 – с чрезмерным. При сравнении концентрации PAPP-A в крови женщин в I триместре беременности по группам ГУМТ статистически значимые различия уже выявлены не были ($H=4,627$, $df=2$, $p=0,099$). По результатам анализа можно сделать вывод о существовании связи между концентрацией PAPP-A в крови беременной женщины в I триместре и гравидарным приростом веса, однако очень слабой. Ассоциация, выявленная в корреляционном анализе, пропадает, как только прибавка веса рассматривается в качестве категориальной переменной с делением на группы. Выявленная закономерность, скорее всего, указывает на опосредованность обнаруженной связи через другие факторы.

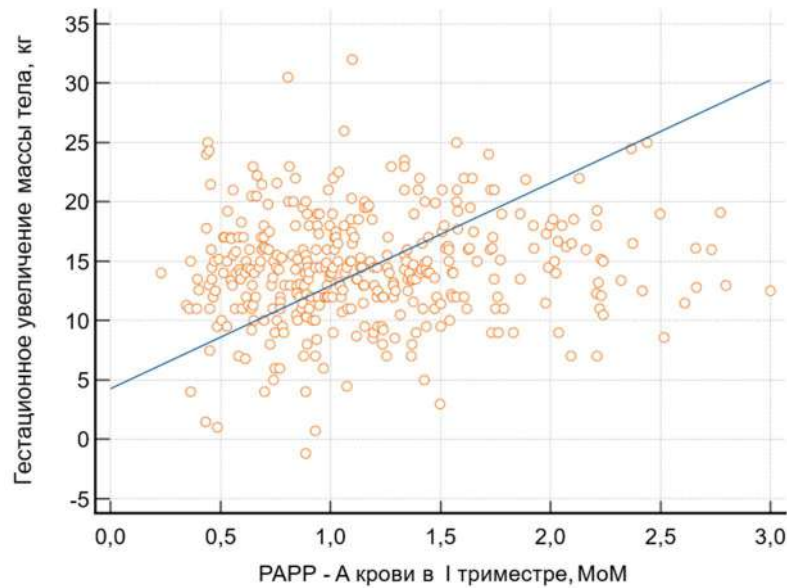


Рисунок 28 – Корреляционная взаимосвязь между концентрацией PAPP-A в крови беременных женщин в I триместре и значением гестационного увеличения массы тела

При анализе значений β -ХГЧ в 3 исследуемых группах статистически значимых отличий также обнаружить не удалось ($N=2,434$, $df=2$, $p=0,296$). Таким образом, между уровнем β -ХГЧ и значением гестационной прибавки веса связь не выявлена. Частично полученный результат можно объяснить перекрестной активностью с тиреотропным гормоном на ранних сроках гестации. Как известно, хорионический гонадотропин человека на пике секреции в первом триместре беременности воздействует на рецепторы ТТГ и стимулирует синтез тиреоидных гормонов [180]. Повышение концентрации хорионического гонадотропина человека в плазме в первом триместре приводит к снижению уровня ТТГ и увеличению секреции $T4_{св}$ в начале беременности. Проверка данной гипотезы и оценка значения гормонов тиреоидной оси и хорионического гонадотропина человека для I триместра беременности показала, что между уровнем ТТГ и β -ХГЧ имеется связь средней силы ($r_s = -0,361$, 95% ДИ: $-0,573$ - $(-0,103)$, $p=0,007$). Чем выше концентрация β -ХГЧ, тем ниже будет уровень ТТГ в первом триместре беременности (рис. 29). Для $T4_{св}$ ($p=0,268$) или $T3_{св}$ ($p=0,97$) корреляционной связи с хорионическим гонадотропином человека не обнаружено.

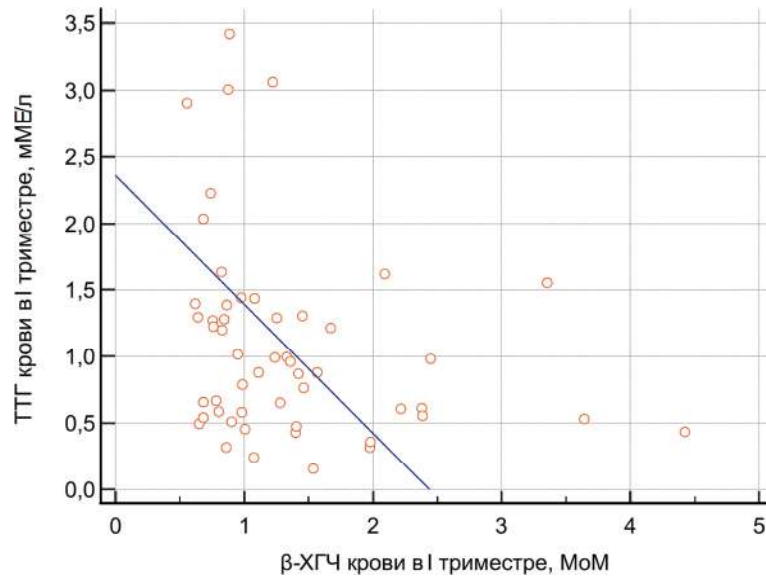


Рисунок 29 – Корреляционная связь между уровнями β -ХГЧ и ТТГ в крови беременных женщин в I триместре

Итак, расчеты продемонстрировали наличие обратной связи между концентрацией ТТГ и β -ХГЧ в I триместре беременности. Соответственно, уровень ТТГ может вносить свои коррективы во взаимодействие β -ХГЧ с гестационной прибавкой веса. Для проверки данной гипотезы была построена линейная модель, где ГУМТ – это зависимая переменная, а ТТГ и β -ХГЧ – ковариаты. По итогам анализа выявлено, что уровень ТТГ ($p=0,363$) и β -ХГЧ ($p=0,909$) даже с поправкой на значения друг друга не оказывают статистически значимого влияния на ГУМТ. Переменная взаимодействия β -ХГЧ*ТТГ в аспекте влияния на ГУМТ также оказалась незначимой ($p=0,278$).

4.1 Влияние прегравидарного индекса массы тела на взаимодействие биохимических маркеров с гестационным увеличением массы тела

Поскольку в современных научных публикациях появляется все больше сообщений о связи между биохимическими маркерами и весом женщины до беременности [54, 69, 125], в настоящем исследовании также было проанализировано взаимодействие прегравидарного ИМТ матери с изучаемыми параметрами. По результатам корреляционного анализа для значения PAPP-A

коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,118$ (95% ДИ: $-0,212$ - $(-0,021)$, $p=0,016$) (рис. 30), а для β -ХГЧ r_s оказался равным $-0,128$ (95% ДИ: $-0,221$ - $(-0,031)$, $p=0,009$) (рис. 31).

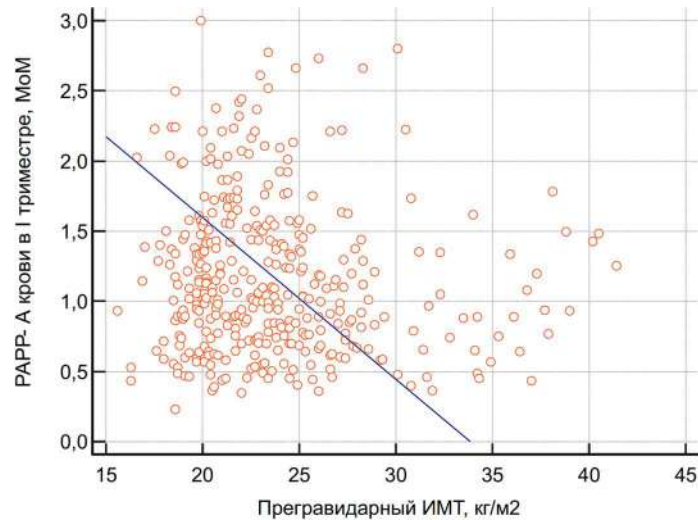


Рисунок 30 – Корреляционная связь между уровнем PAPP-A в крови беременных женщин в I триместре и значением прегравидарного индекса массы тела

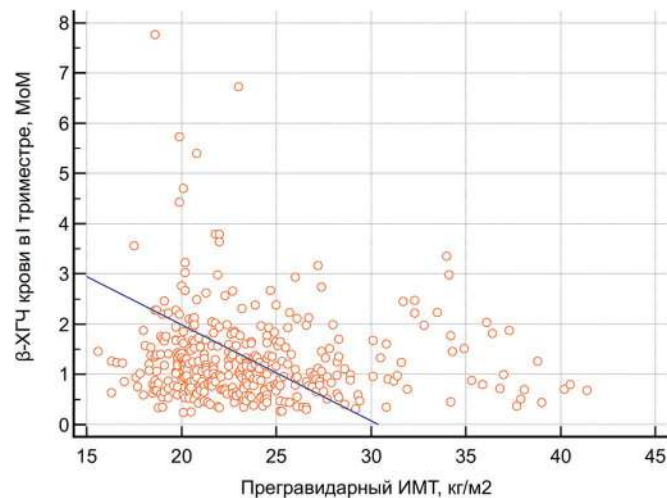


Рисунок 31 – Корреляционная связь между уровнем β -ХГЧ в крови беременных женщин в I триместре и значением прегравидарного индекса массы тела

Следовательно, прегравидарный ИМТ женщины имеет отрицательную связь с концентрацией PAPP-A и β -ХГЧ в крови в I триместре беременности. У женщин с более высокими значениями индекса массы тела до беременности будут более низкие концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в крови в I триместре.

Следующим этапом было сопоставление значений изучаемых параметров у женщин с разным прегравидарным индексом массы тела. Аналогично тому, как было описано ранее, сформировано 2 группы ИМТ в связи с небольшим количеством пациенток с прегравидарным дефицитом веса ($n=18$) и ожирением ($n=38$). Итого, в первую группу вошли 390 пациенток с $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$, а вторую группу составили 162 женщины с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$. Медиана PAPP-A в группе пациенток, вступавших в беременность с дефицитом веса и нормальной массой тела, составила 1,138 (0,813; 1,548) МоМ и была статистически значимо выше, чем у женщин с избыточным прегравидарным весом и ожирением – 0,941 (0,687; 1,254) МоМ, $p=0,001$. Та же закономерность была характерна и для уровня β -ХГЧ: медиана по данному параметру в первой группе составила 1,143 (0,754; 1,613) МоМ и была статистически значимо выше, чем аналогичный показатель во второй группе – 0,953 (0,677; 1,524) МоМ, $p=0,04$. Выявленные различия продемонстрированы на рисунке 32 и рисунке 33.

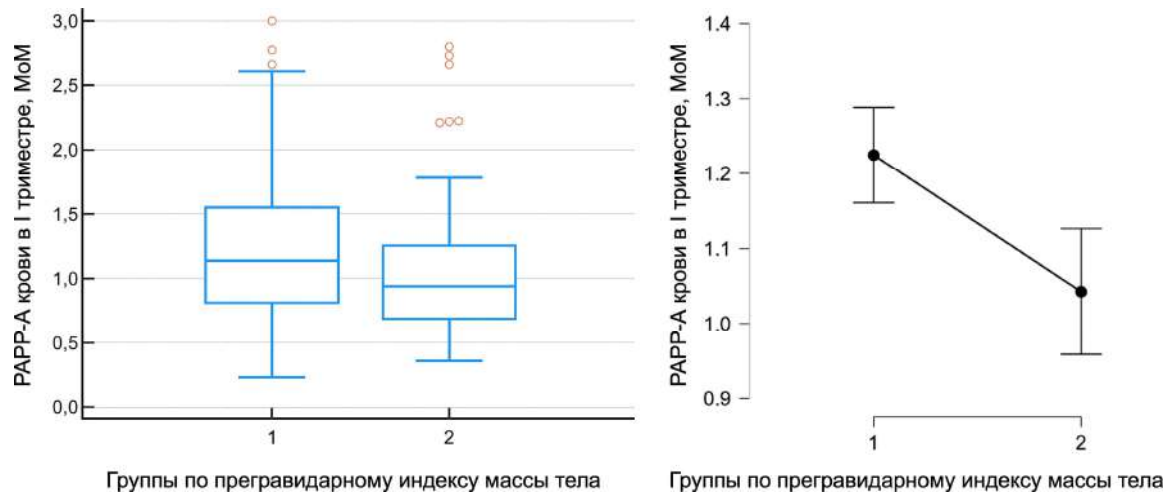


Рисунок 32 – Концентрация PAPP-A в крови беременных женщин в I триместре в группах с разным прегравидарным ИМТ, отличия между группами значимы, $p=0,001$, непараметрический критерий Манна-Уитни

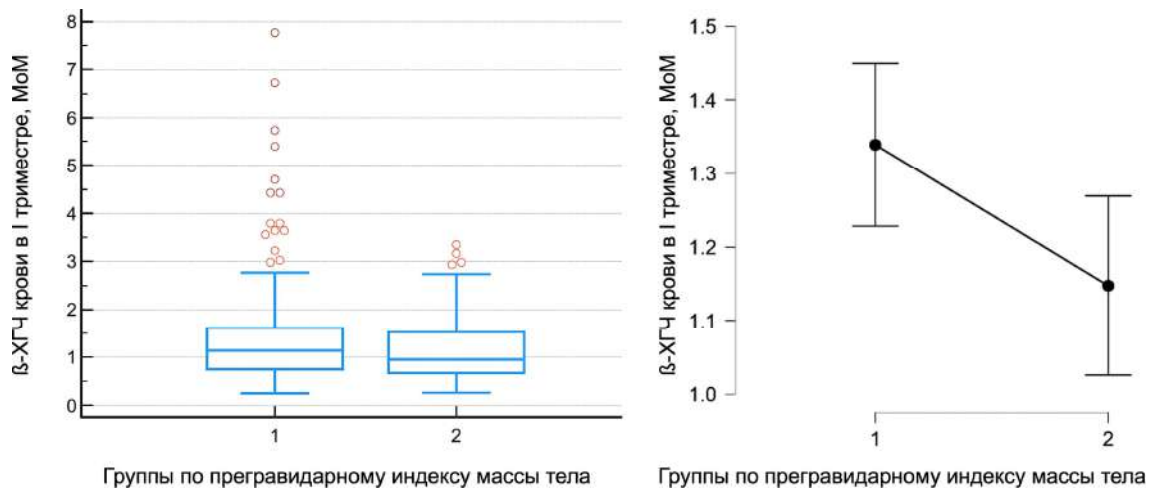


Рисунок 33 – Концентрация β -ХГЧ в крови беременных женщин в I триместре в группах с разным прегравидарным ИМТ, отличия между группами значимы, $p=0,04$, непараметрический критерий Манна-Уитни

Итак, значение индекса массы тела, с которым женщина вступала в беременность, может влиять на связь РАРР-А и β -ХГЧ с прибавкой веса в гестационном периоде. Следующим этапом расчетов было построение линейных моделей с ГУМТ в качестве зависимой переменной и включением прегравидарного ИМТ женщины.

Взаимодействие РАРР-А и прегравидарного ИМТ (РАРР-А*прегравидарный ИМТ) в аспекте влияния на ГУМТ оказалось незначимым ($p=0,071$). То есть значение прегравидарного ИМТ матери не модифицирует связь ГУМТ-РАРР-А. Также важно отметить, что при включении переменной прегравидарного ИМТ женщины в линейную модель связь РАРР-А с гестационной прибавкой веса пропадает ($p=0,054$). Таким образом, эффект, оказываемый РАРР-А на увеличение массы тела невелик, и при небольшом усложнении модели исчезает.

Наконец, было проанализировано корреляционное взаимодействие в группах с разным ИМТ до беременности (рис. 34).

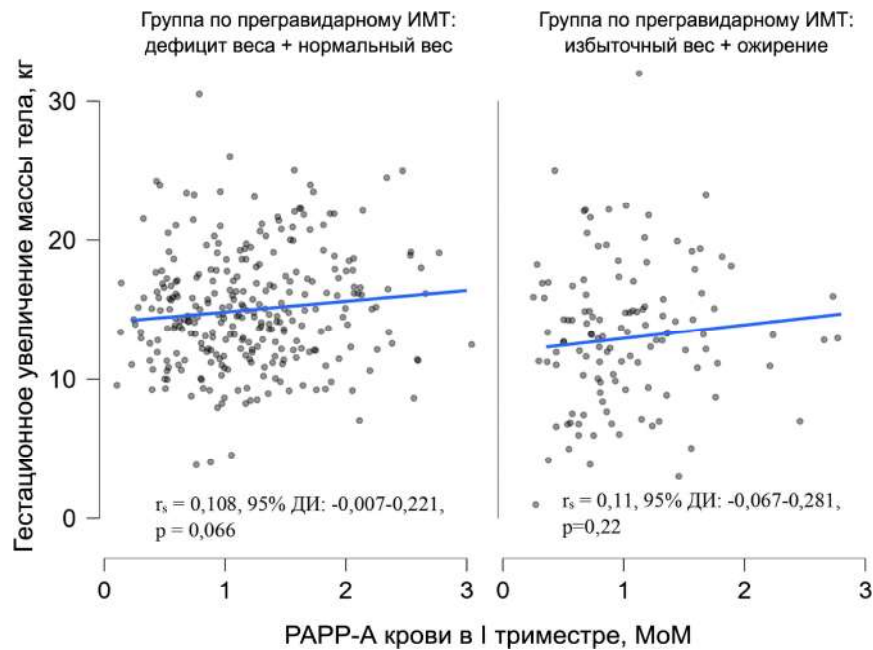


Рисунок 34 – Корреляционная связь между уровнем РAPP-A в крови беременных женщин в I триместре и ГУМТ в зависимости от группы прегравидарного ИМТ

Как видно из графиков, направление связи гестационной прибавки веса с РAPP-A в зависимости от группы ИМТ не изменяется, а углы наклона прямых практически идентичны, что согласуется с результатами линейной модели. Стоит отметить, что в каждой из групп пропала статистическая значимость связи РAPP-A-ГУМТ, так как связь слабая, а мощность анализа в связи с делением на подгруппы снизилась. Таким образом, при делении на группы по прегравидарному ИМТ или поправке на значение ИМТ в линейной модели связь РAPP-A с гестационной прибавкой веса исчезает. Выявленные закономерности вновь указывают на наличие посредников во взаимодействии РAPP-A с прибавкой веса при беременности.

При построении линейной модели с поправкой на прегравидарный ИМТ связи между уровнем β -ХГЧ и ГУМТ не обнаружено ($p=0,457$). Переменная взаимодействия β -ХГЧ*прегравидарный ИМТ в аспекте влияния на ГУМТ также оказалась статистически незначимой ($p=0,627$). Изучаемая ассоциация в каждой из 2 сформированных групп прегравидарного ИМТ изображена на рисунке 35.

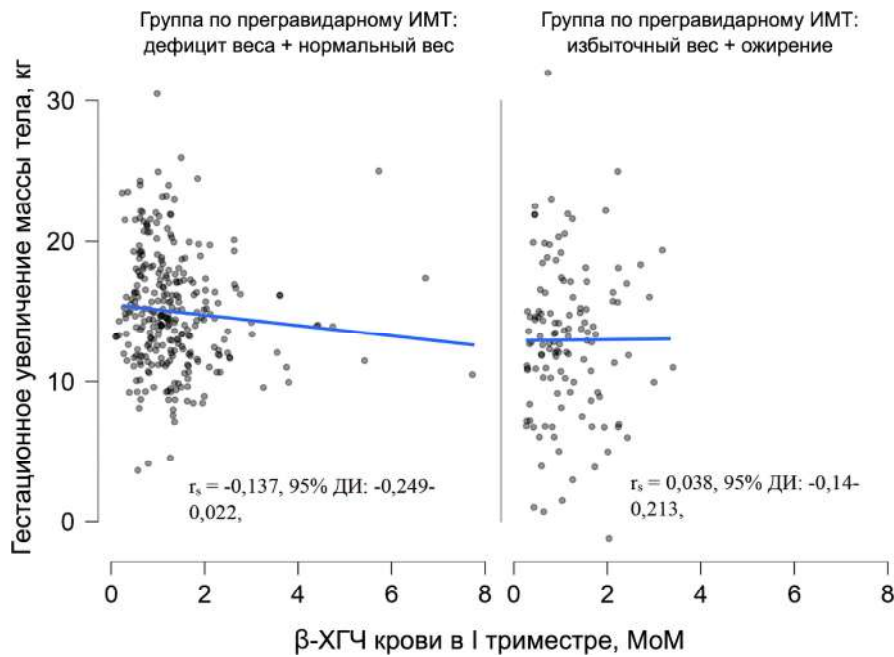


Рисунок 35 – Корреляционная связь между уровнем β -ХГЧ в крови беременных и ГУМТ в зависимости от группы прегравидарного ИМТ

Обращает на себя внимание небольшое изменение направления связи, однако в обеих группах прегравидарного ИМТ статистическая значимость для взаимодействия β -ХГЧ-ГУМТ не достигнута, как и в целой когорте. Таким образом, ИМТ женщины, с которым она вступала в беременность, изменения во взаимодействие β -ХГЧ и ГУМТ вносить не будет.

4.2 Вклад биохимических маркеров в чрезмерную и недостаточную гестационную прибавку веса

Для учета всех выявленных закономерностей был выполнен многомерный линейный регрессионный анализ. В репортируемую модель методом последовательного исключения предикторов включено всего 3 независимых переменных: уровни РАРР-А и β -ХГЧ в I триместре, прегравидарный ИМТ женщины. Построена модель линейной регрессии со следующими выходными параметрами: $R^2 = 0,11$, Adjusted $R^2 = 0,103$, $F = 16,77$, $p < 0,001$. По результатам исследования можно заключить, что уровень РАРР-А в крови матери в I триместре ($\beta = 0,956$, 95% ДИ: 0,138-1,774, $p = 0,022$) статистически значимо

влияет на значение ГУМТ, как и прегравидарный ИМТ матери ($\beta = -0,302$, 95% ДИ: $-0,395$ - $(-0,21)$, $p < 0,001$). При повышении уровня РАРР-А в крови беременной женщины в I триместре на единицу итоговое значение ГУМТ увеличится на 956 г. Повышение индекса массы тела матери до беременности на 1 кг/м^2 приводит к снижению ГУМТ на 302 г. Связи между значением гестационного прироста веса и уровнем β -ХГЧ в крови матери в I триместре беременности не выявлено ($p = 0,057$). Значение прегравидарного ИМТ женщины также обладало самой высокой предсказательной способностью среди всех предикторов описываемой модели (по уровню значимости и стандартизованным коэффициентам). Важно отметить, что подобранные независимые переменные не обладали мультиколлинеарностью: коэффициент инфляции дисперсии (VIF) для РАРР-А составил 1,059, для прегравидарного ИМТ $VIF = 1,019$, а для β -ХГЧ $VIF = 1,056$. Значение adjusted R^2 составило 0,103, а следовательно, 10,3% вариабельности гестационного увеличения массы тела можно объяснить действием проанализированных в модели переменных. Тем не менее, остальные 89,7% объясняются влиянием других предикторов, оставшихся вне поля зрения данного анализа. Следует отметить, что выводы из регрессионного анализа применимы для генеральной совокупности только в рамках использованного в исследовании диапазона значений, а полученные результаты являются усредненными значениями для данной когорты.

По результатам логистической регрессии для чрезмерного ГУМТ получена модель со следующими выходными параметрами: Nagelkerke $R^2 = 0,067$, AIC = 556,614, $\chi^2 = 21,286$, $p < 0,001$. Было обнаружено, что уровень РАРР-А в крови в I триместре беременности связан с чрезмерной гестационной прибавки веса (ОШ 1,754, 95% ДИ: 1,189-2,588, $p = 0,005$). С увеличением уровня РАРР-А в крови женщины в I триместре возрастает шанс чрезмерного гравидарного прироста массы тела. Для β -ХГЧ статистически значимого результата выявлено не было ($p < 0,175$). Для ИМТ получена та же закономерность, что и в предыдущей главе: при увеличении значения прегравидарного ИМТ женщины возрастает шанс попадания в группу чрезмерной гестационной прибавки веса (ОШ 1,087, 95% ДИ:

1,038-1,138, $p < 0,001$). Для недостаточного ГУМТ статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Произведен расчет порогового значения PAPP-A для прогнозирования чрезмерного прироста массы тела в гестационный период. По результатам ROC-анализа значение AUC составило 0,559 (95% ДИ: 0,509-0,607, $p = 0,039$). И хотя по результатам анализов получена статистическая значимость ассоциации PAPP-A-ГУМТ, рассчитанный в ROC-анализе показатель свидетельствует о плохом качестве выбранной модели. Соответственно, как и описывалось ранее, связь между PAPP-A и гестационной прибавкой веса действительно есть, но она очень слабая и, скорее всего, опосредованная. Измерение уровня PAPP-A в I триместре с целью прогнозирования чрезмерной прибавки веса обладает ограниченной предиктивной ценностью.

Таким образом, уровни PAPP-A или β -ХГЧ в крови беременной женщины в I триместре не могут служить в качестве пороговых значений в аспекте прогнозирования патологического ГУМТ. Выявленная ассоциация с PAPP-A говорит о наличии других факторов, опосредующих данное взаимодействие – необходимы дальнейшие исследования для уточнения обнаруженной ассоциации. Также анализ продемонстрировал наличие взаимосвязи с уровнем прегравидарного индекса массы тела женщины. Чем выше значение ИМТ пациентки, с которым она вступала в беременность, тем ниже будут значения PAPP-A и β -ХГЧ в крови в первом триместре беременности.

Тем не менее, расчеты продемонстрировали наличие ассоциации уровня PAPP-A с абсолютным значением гестационной прибавки веса. В связи с этим нами проведена попытка определения совместного влияния материнских и плацентарных гормонов на уровень ГУМТ. Переменная $T3_{св}$ с поправкой на ИМТ не использовались ввиду отсутствия связи PAPP-A с ГУМТ при включении значения ИМТ.

На основе регрессионного анализа разработана модель прогнозирования абсолютного значения гестационной прибавки веса по уровню $T4_{cb}$ и концентрации РАРР-А в крови женщины в I триместре беременности:

$$Z = 14,405 - 0,288 * X_1 + 1,012 * X_2,$$

где Z - это предполагаемое значение ГУМТ, X_1 - это концентрация $T4_{cb}$, X_2 - это концентрация РАРР-А в I триместре беременности.

4.3 Роль биохимических маркеров в реализации осложнений беременности, связанных с исходной массой тела и ее гестационным увеличением

При оценке результатов анализа связи биохимических маркеров с метаболически ассоциированными осложнениями беременности необходимо подчеркнуть, что в связи с особенностями дизайна из исследования были исключены все случаи преждевременных родов. Это не позволяет оценить истинную связь гипертензивных нарушений при беременности с показателями β -ХГЧ и РАРР-А, которая, несомненно, имеется при ранней преэклампсии. В данной работе изучены аспекты возможного влияния маркеров с учетом прегравидарных и гестационных нарушений метаболизма на ГАГ и ПЭ при доношенной беременности.

Оказалось, что у женщин с гестационной артериальной гипертензией зафиксированы статистически более высокие значения β -ХГЧ в крови в I триместре в сравнении с группой контроля ($p=0,039$). Результаты расчетов продемонстрированы на рисунке 36. Для РАРР-А статистически значимых закономерностей не обнаружено ($p=0,535$).

При анализе значений РАРР-А и β -ХГЧ в группе гипертензивных расстройств в целом и ПЭ, в частности, значимых различий с женщинами с нормальным АД не выявлено.

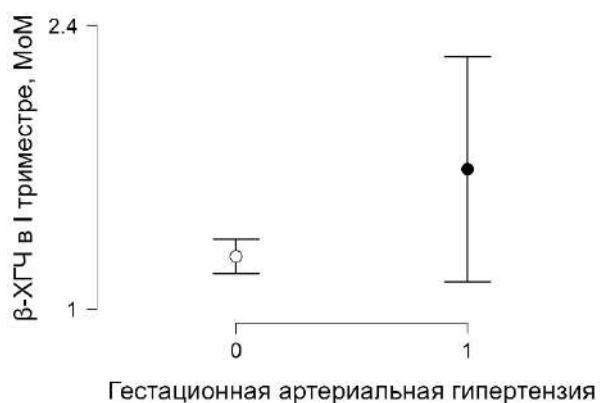


Рисунок 36 – Уровень β-ХГЧ в крови в I триместре у женщин с гестационной артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением, отличия между группами значимы, $p=0,039$, непараметрический критерий Манна-Уитни

В прогнозировании ГАГ значимость продемонстрировал уровень β-ХГЧ отдельно и в общей регрессионной модели с ГУМТ и ИМТ (Nagelkerke $R^2 = 0,183$, AIC = 143,069, $\chi^2 = 25,055$, $p=0,014$). При увеличении концентрации β-ХГЧ в крови женщины в I триместре беременности возрастает шанс развития ГАГ (ОШ 1,689, 95% ДИ: 1,157-2,466, $p=0,007$). Данный показатель также усиливал связь между ГУМТ и гестационной артериальной гипертензией ($p=0,004$). РАРР-А в крови матери статистически значимого влияния на развитие ГАГ не оказывал.

В прогнозировании гестационных гипертензивных расстройств РАРР-А и β-ХГЧ не продемонстрировали значимость, однако при включении в модель значения ИМТ появляется связь для β-ХГЧ. Таким образом, при повышении концентрации β-ХГЧ в крови женщины в I триместре с поправкой на прегравидарный ИМТ шанс развития гестационных гипертензивных расстройств будет увеличиваться (ОШ 1,513, 95% ДИ: 1,083-2,114, $p=0,015$). Выходные параметры модели: Nagelkerke $R^2 = 0,11$, AIC = 192,571, $\chi^2 = 18,196$, $p=0,029$. РАРР-А и β-ХГЧ не оказывают влияния на взаимоотношение ГУМТ и гипертензивных нарушений. Для прогнозирования преэклампсии при доношенной беременности исследованные биохимические маркеры значимость не продемонстрировали. Ассоциация между ГУМТ и ПЭ также не появлялась при учете поправки на значения β-ХГЧ и РАРР-А.

Для пациенток с ГСД были характерны более низкие значения РАРР-А в крови в I триместре ($p=0,004$). РАРР-А оказался статистически значимым предиктором, но с поправкой на ИМТ женщины данная связь становилась слабее. При увеличении концентрации РАРР-А в крови женщины в I триместре беременности будет снижаться шанс возникновения ГСД (ОШ 0,5, 95% ДИ: 0,291-0,859, $p=0,012$). Выходные параметры модели: Nagelkerke $R^2 = 0,028$, AIC = 382,327, $\chi^2 = 6,95$, $p=0,008$. Более высокая концентрация РАРР-А в I триместре может ослаблять связь ГУМТ-ГСД. β -ХГЧ значимого влияния на шанс развития ГСД не оказывал, и при его включении в прогностическую модель связь ГУМТ-ГСД не менялась.

У матерей, родивших крупных к сроку гестации детей, напротив, фиксировалась более высокая концентрация РАРР-А ($p=0,016$). В прогнозе развития макросомии плода РАРР-А также был информативным предиктором (ОШ 1,534, 95% ДИ: 1,027-2,29, $p=0,037$). Выходные параметры модели: Nagelkerke $R^2 = 0,015$, AIC = 474,314, $\chi^2 = 4,323$, $p=0,038$. При включении в модель ИМТ данная связь усиливалась. А при поправке на ГУМТ, напротив, исчезала. Для β -ХГЧ статистически значимых связей с массой ребенка, изменения влияния ИМТ и ГУМТ на ее показатели не выявлено.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ГЕСТАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И ВИТАМИН D

5.1 Обеспеченность витамином D беременных женщин Смоленска

По сообщениям ряда научных работ, опубликованных в последние годы, уровень витамина D в организме беременной женщины прочно связан с метаболизмом [27]. Более того, витамин D является новым фактором, рассматриваемым в качестве предиктора патологических девиаций ГУМТ [67]. Обеспеченность витамином D в настоящем исследовании оценивалась по концентрации кальцидиола или 25-гидроксивитамина D в крови у 437 беременных женщин.

В последнее время появляется все больше научных публикаций, демонстрирующих серьезный дефицит витамина D у беременных женщин [4, 13]. Особенно актуальна проблема гиповитаминоза в северных широтах, где существенно снижена длительность солнечной экспозиции. В этой связи на предварительном этапе расчетов стоит оценить общий уровень данного витамина в когорте пациенток, исследуемой в настоящей работе.

Полученные показатели оценивались, исходя из категорий по концентрации кальцидиола в крови беременной женщины. Уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл классифицировался как дефицит витамина D, включая тяжелый дефицит, соответствующий диапазону от 0 до 10 нг/мл. Концентрация от 20 до 30 нг/мл расценивалась как недостаточность витамина D, а показатель более 30 нг/мл – как оптимальный уровень микронутриента. В результате расчетов было обнаружено значительное снижение уровня витамина D в изучаемой выборке относительно нормальных значений ($p < 0,001$). Медиана 25(OH)D для когорты беременных женщин Смоленска составила 12,6 (8,5; 17,3) нг/мл при норме более 30 нг/мл. Максимальное значение 25-гидроксивитамина D достигло 93,4 нг/мл, а самая низкая его концентрация оказалась равной 4 нг/мл (рис. 37).

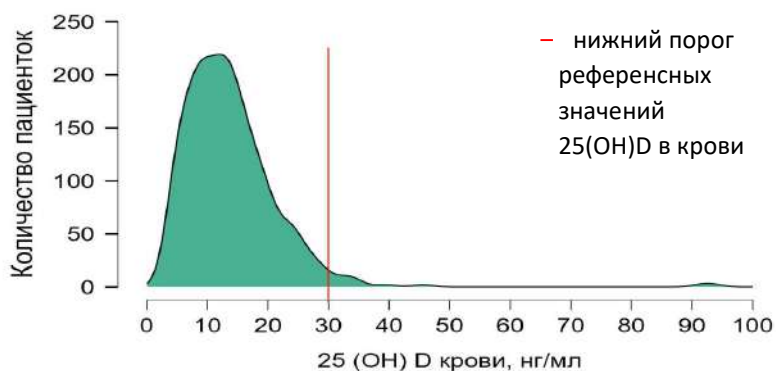


Рисунок 37 – Частотное распределение количества пациенток выборки с разным уровнем кальцидиола в крови

У 222 (50,8%) пациенток выборки выявлен дефицит витамина D, а в группу выраженного дефицита вошли 145 (33,2%) беременных женщин. Недостаточность изучаемого микронутриента обнаружена у 60 (13,7%) участниц исследования. Оптимальных значений уровень кальцидиола в крови, в свою очередь, достиг лишь у 10 (2,3%) женщин выборки. Таким образом, можно сделать вывод о крайне низкой обеспеченности витамином D беременных женщин в настоящем исследовании (рис. 38).

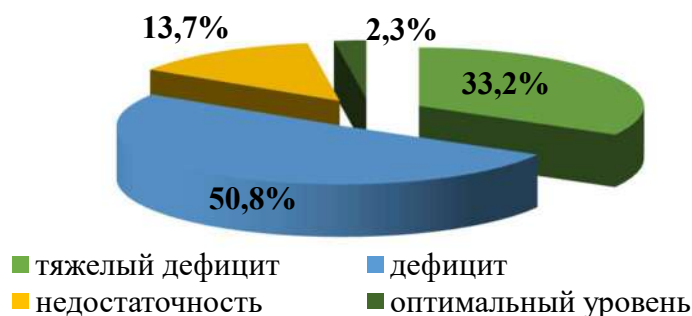


Рисунок 38 – Обеспеченность витамином D беременных женщин Смоленска в процентном соотношении

Следующим этапом анализа была оценка вариабельности концентрации витамина D в плазме крови в зависимости от гестационного периода. При сравнении полученных показателей между тремя временными точками (триместры беременности) обнаружены статистически значимые закономерности ($H=27,52$, $df=2$, $p<0,001$). У пациенток представленной выборки минимальные

значения по общему уровню 25(OH)D были выявлены в третьем триместре беременности: медиана составила 9,9 (6,4; 14,8) нг/мл. В первом ($p<0,001$) и втором ($p=0,002$) триместрах уровни витамина D были статистически значимо выше. Медианы кальцидиола составили 14,2 (11,2; 19) и 13,4 (9,6; 17,7) нг/мл, соответственно (рис. 39). Уровни 25(OH)D беременных в 1-ом и 2-ом триместрах статистически значимо не различались ($p=0,221$).

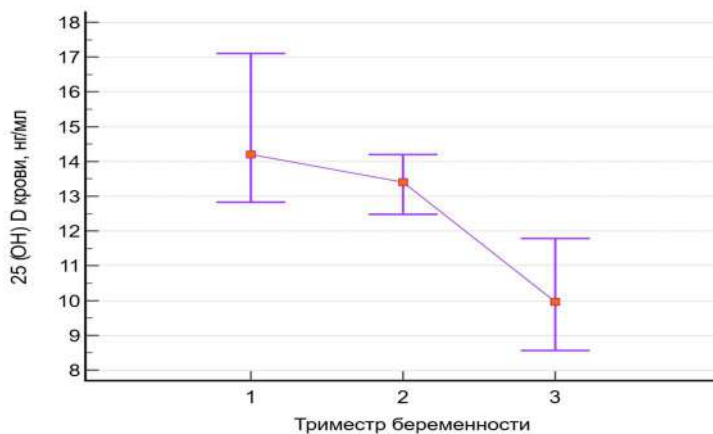


Рисунок 39 – Изменение концентрации 25-гидроксивитамина D в крови по триместрам беременности

Для подтверждения результатов, полученных в общей когорте, дополнительно были проанализированы показатели пациенток, у которых забор крови и определение концентрации кальцидиола были произведены дважды в разные сроки гестации. Как было обозначено ранее, у 12 женщин в исследовании оценивался уровень витамина D в 1-ом и 2-ом триместрах беременности, а у 20 пациенток выборки – во 2-ом и 3-ем триместрах. Сравнительный анализ полученных парных результатов в первом и втором триместрах не продемонстрировал статистически значимых различий ($p=0,339$). Тем не менее, было зафиксировано значимое снижение концентрации витамина D от второго к третьему триместру ($p=0,015$), что согласуется с результатами приведенных ранее апостериорных сравнений. Медиана 25(OH)D во втором триместре достигла уровня 13 (9,1; 15,5) нг/мл и была значительно выше, чем аналогичный результат в третьем триместре беременности – 7,8 (4,8; 13) нг/мл (рис. 40).

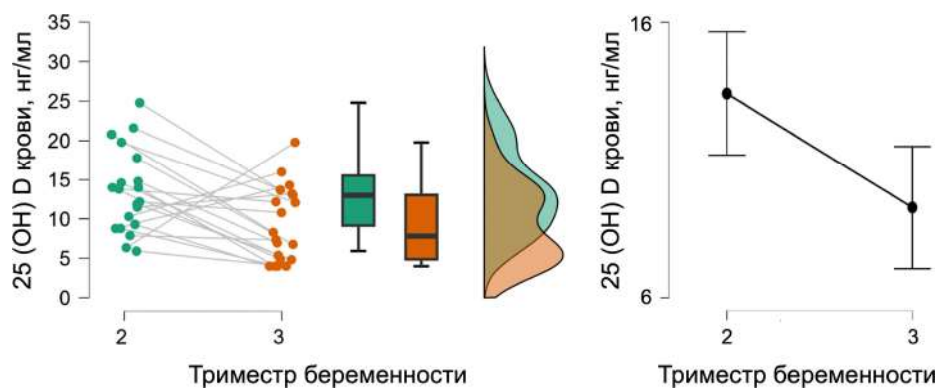


Рисунок 40 – Изменение концентрации кальцидиола в крови беременных женщин от 2-ого к 3-ему триместру, отличия между группами значимы, $p=0,015$, парный критерий Вилкоксона

По данным корреляционного анализа, между уровнем 25-гидроксивитамина D в крови беременных и гестационным сроком действительно выявлена обратная связь ($r_s = -0,258$, 95% ДИ: $-0,353$; $-0,164$, $p < 0,001$). Таким образом, по мере прогрессирования беременности концентрация 25(OH)D в организме женщины будет снижаться.

Выявленные закономерности согласуются с результатами отечественного многоцентрового исследования 2020 года, включившего беременных женщин из разных регионов России [14]. По результатам статистической обработки данных 1198 пациенток для всех анализируемых регионов была характерна крайне низкая обеспеченность витамином D. Дефицит данного микронутриента наблюдался у 46,66% беременных женщин, в то время как его недостаточность обнаружена у 20,62% пациенток выборки. Наконец, оптимальных значений концентрация витамина D в крови достигла менее чем у 7% обследованных. Самая низкая обеспеченность витамином D зафиксирована у беременных женщин Смоленска в сравнении с показателями в других регионах. Что касается вариабельности изучаемого микронутриента в течение гестационного периода, по данным авторов публикации, его дефицит усугублялся с увеличением срока беременности. Полученные количественные значения практически повторяют результаты, репортируемые в настоящем исследовании.

Другим немаловажным фактором, изменяющим уровень витамина D в организме, является продолжительность инсоляции. Анализ концентрации кальцидиола в крови беременных по четырем сезонам года (зима, весна, лето, осень) выявил определенные закономерности ($N=43,16$, $df=2$, $p<0,001$). Минимальное значение медианы 25-гидроксивитамина D было зафиксировано весной: медиана составила 9,7 нг/мл (6,9; 13,3). Уровень витамина D весной значительно ниже, чем значения, полученные летом ($p<0,001$) и осенью ($p<0,001$) (рис. 41). Образцы крови, взятые летом, в свою очередь, продемонстрировали самую высокую насыщенность витамином D. Медиана кальцидиола для данного сезона достигла значения 14,4 (12,1; 17,3) нг/мл и статистически значимо отличалась от более низких показателей для зимы ($p<0,001$) и весны ($p<0,001$). Концентрации 25(OH)D в крови беременных зимой и осенью также статистически значимо различались ($p<0,001$). Медианы по изучаемому показателю составили 11,5 (7,4; 16,2) нг/мл и 14,2 (10,2; 19,4) нг/мл, соответственно. Однако, между зимними и весенними образцами ($p=0,065$), а также летними и осенними ($p=0,95$) статистически значимых отличий по уровню кальцидиола в крови выявить не удалось. Полученные результаты для беременных женщин Смоленска продемонстрировали наличие 2 основных периодов с минимальной (зимне-весенней) и максимальной (летне-осенней) обеспеченностью витамином D ($p<0,001$).

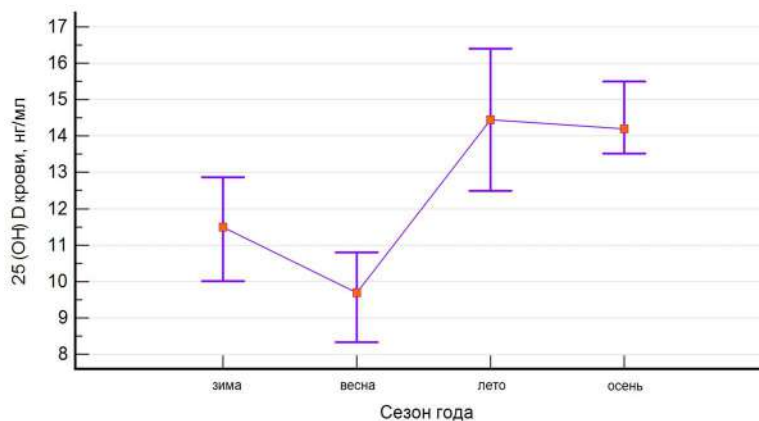


Рисунок 41 – Изменение концентрации 25(OH)D в крови у беременных женщин города Смоленска в зависимости от сезона года

5.2 Влияние уровня витамина D в крови беременных женщин на значение гестационного увеличения массы тела

С увеличением срока гестации наблюдается прогрессивное снижение концентрации витамина D в организме беременной. Статус данного микронутриента зависит и от сезона года: в зимне-весенний период дефицит витамина D будет усугубляться. Также влиять на метаболизм изучаемого микронутриента в организме пациентки в гестационном периоде могут ее антропометрические показатели. По сведениям отдельных научных публикаций, существует взаимосвязь между концентрацией витамина D в крови беременной женщины и гестационной прибавкой веса [66, 67].

С целью проверки данной гипотезы в настоящем исследовании был проведен корреляционный анализ. Статистически значимой связи между количественным значением прибавки веса и уровнем 25(OH)D по результатам корреляционного анализа выявлено не было ($r_s = 0,036$, 95% ДИ: $-0,058-0,129$, $p=0,452$). Поскольку референсные интервалы ГУМТ для пациенток с разным прегравидарным ИМТ отличаются, дополнительно произведены расчеты по группам гестационной прибавки веса, сформированным с учетом исходной массы тела женщин. Рекомендуемое количество килограммов набрали 170 пациенток выборки, группу с недостаточной прибавкой веса составили 70 женщин, а с чрезмерной – 197. При сопоставлении уровней 25-гидроксивитамина D в крови в 3 указанных группах статистически значимых отличий также не обнаружено ($H=0,632$, $df=2$, $p=0,739$).

При анализе сложного взаимодействия этих факторов учитывался срок беременности, в который производился забор крови. Возможно, данный показатель модифицирует связь 25(OH)D-ГУМТ. С целью проверки данной гипотезы были построены линейные модели. Переменная взаимодействия 25(OH)D*срок гестации в аспекте влияния на ГУМТ оказалась незначимой ($p=0,39$), как и уровень кальцидиола в крови ($p=0,172$). При поправке на триместр беременности статистически значимой взаимосвязи между концентрацией

витамина D и значением прибавки веса также обнаружено не было ($p=0,403$). Следующим этапом анализа была оценка взаимосвязи 25(OH)D-ГУМТ отдельно в каждом триместре беременности (рис. 42).

Как видно из графиков, ни в одном из триместров статистическая значимость для связи витамина D и ГУМТ не достигнута, что согласуется с результатами линейной модели. Действительно, значения медианы 25-гидроксивитамина D в крови для I триместра в разных группах гестационной прибавки веса статистически значимо не различались ($H=0,551$, $df=2$, $p=0,759$). Та же закономерность прослеживалась во втором ($H=0,011$, $df=2$, $p=0,994$) и третьем ($H=2,86$, $df=2$, $p=0,239$) триместрах беременности. Таким образом, взаимосвязи между значением ГУМТ и уровнем кальцидиола в крови в гестационном периоде как для общей когорты, так и для каждого триместра по отдельности обнаружено не было. Путем построения линейных моделей выявлено, что концентрация 25-гидроксивитамина D в крови беременной женщины не является статистически значимым предиктором ГУМТ даже с поправкой на сезон года ($p=0,488$).

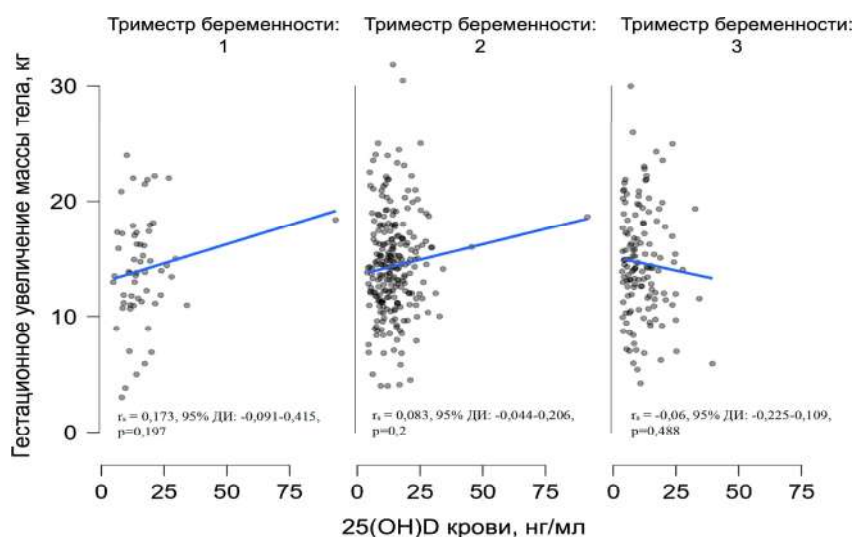


Рисунок 42 – Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в крови беременных и ГУМТ в зависимости от триместра беременности

Наконец, в расчеты был включен уровень индекса массы тела женщины, который может оказывать влияние на ассоциацию витамин D-ГУМТ. В аспекте

влияния на гестационную прибавку веса переменная взаимодействия 25(ОН)D*прегравидарный ИМТ оказалась незначимой ($p=0,321$), как и сама концентрация 25-гидроксивитамина D ($p=0,386$).

Таким образом, связи между концентрацией витамина D в организме женщины и приростом веса в гестационном периоде не выявлено. Тем не менее, статистические расчеты в попытке обнаружить ассоциацию между абсолютной концентрацией 25-гидроксивитамина D и количественным значением ГУМТ в данном случае могут быть некорректными из-за особенностей выборки. Анализ проводился в популяции критически низкой обеспеченности витамином D, поэтому отсутствие взаимосвязи, репортируемое в исследовании, скорее всего, не будет репрезентативным для генеральной совокупности.

5.3 Роль прегравидарного индекса массы тела женщины в развитии дефицита витамина D при беременности

Широко известно, что связь между весом и концентрацией кальцидиола имеет определенное направление. Повышенный индекс массы тела приводит к дефициту витамина D у человека, а снижение массы тела, напротив, повышает уровень данного микронутриента в организме [40, 90].

Для оценки влияния прегравидарного индекса массы тела женщины на уровень кальцидиола в период гестации в настоящей работе проведен сравнительный анализ между пациентками с разной массой тела до беременности. В первую группу с недостаточным и нормальным прегравидарным весом ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$) вошли 308 (70,5%) беременных, а вторую группу избыточной массы тела и ожирения ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) составили 129 (29,5%) женщин. Медиана 25(ОН)D у пациенток в первой группе была статистически значимо выше, чем среди женщин, вступавших в беременность с ожирением и избыточным весом: 13 (8,8; 17,8) нг/мл против 11,9 (8; 16,3) нг/мл ($p=0,041$).

Для оценки ассоциации между концентрацией витамина D в плазме крови при беременности и прегравидарным весом женщины с учетом гестационного

периода построены линейные модели. По результатам расчетов обнаружено, что как прегравидарный ИМТ ($p=0,04$), так и срок гестации ($p<0,001$) с поправкой на значения друг друга статистически значимо связаны с уровнем кальцидиола в крови при беременности. В ходе построения модели с триместром беременности получены аналогичные результаты: прегравидарный ИМТ ($p=0,049$) и триместр беременности ($p<0,001$) являются статистически значимыми предикторами концентрации витамина D в крови в гестационном периоде с поправкой на значения друг друга. На графике представлен сравнительный анализ между 2 выделенными группами в каждой из трех временных точек – по триместрам беременности (рис. 43).

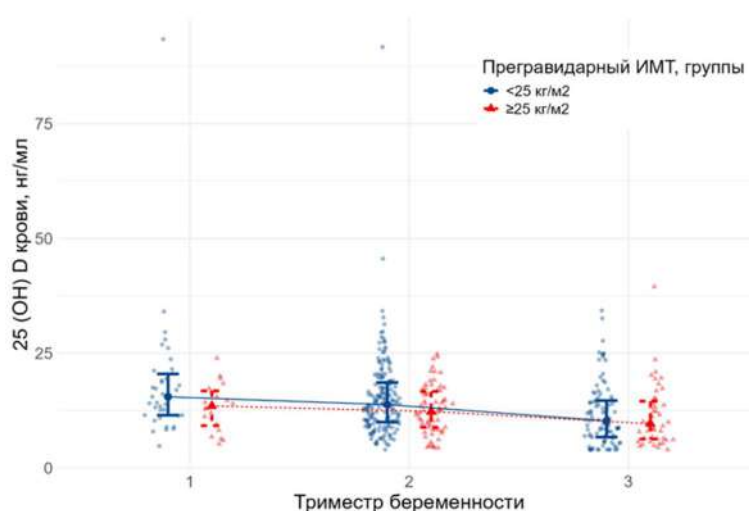


Рисунок 43 – Уровень витамина D в крови в группах женщин с разным прегравидарным индексом массы тела по триместрам беременности

Как видно из графика, концентрация кальцидиола в крови от 1-го к 3-ему триместру уменьшается в каждой из групп ($p=0,003$). При этом в группе женщин с большим ИМТ уровень витамина D был статистически значимо ниже ($p=0,01$). Однако взаимодействие между триместром и группой ИМТ было незначимым ($p=0,196$), то есть снижение концентрации витамина D с любым ИМТ у пациенток происходило одинаковыми темпами.

По сообщениям ученых, на обеспеченность витамином D в гестационном периоде также могут влиять паритет родов и возраст пациентки [176, 34]. Для учета всех выявленных статистически значимых предикторов был выполнен

многомерный линейный регрессионный анализ. На предварительном этапе расчеты продемонстрировали отсутствие статистически значимого влияния паритета родов на уровень 25(OH)D, в связи с чем данный параметр исключен из модели ($\beta=0,304$, 95% ДИ: $-1,025-1,633$, $p=0,654$). Построена линейная регрессионная модель со следующими характеристиками: $R^2 = 0,082$, Adjusted $R^2 = 0,076$, $F = 12,93$, $p < 0,001$. Все включенные в анализ независимые переменные (прегравидарный индекс массы тела, срок гестации и возраст) оказались статистически значимыми. Для проанализированных параметров не выявлена мультиколлинеарность: VIF для прегравидарного индекса массы тела составил 1,01, для возраста VIF=1,01, а для срока гестации VIF=1.

С увеличением значения прегравидарного индекса массы тела ($\beta = -0,211$, 95% ДИ: $-0,382-(-0,041)$, $p=0,015$) и по мере увеличения срока беременности ($\beta = -0,208$, 95% ДИ: $-0,296-(-0,12)$, $p < 0,001$) концентрация 25(OH)D в крови женщины будет прогрессивно снижаться. Увеличение прегравидарного ИМТ на 1 кг/м² приведет к снижению 25-гидроксивитамина D в крови на 0,211 нг/мл. При увеличении же срока гестации на 1 неделю уровень кальцидиола снижается на 0,208 нг/мл. Возраст, напротив, имеет прямую связь с концентрацией витамина D по результатам расчетов ($\beta=0,272$, 95% ДИ: $0,122-0,422$, $p < 0,001$). Соответственно, у пациенток более старшей возрастной группы концентрация витамина D будет выше. С пошаговым увеличением возраста на 1 год концентрация 25-гидроксивитамина D в период беременности будет увеличиваться на 0,272 нг/мл. Важно отметить, что была обнаружена положительная связь между возрастом пациентки и ИМТ ($r_s=0,128$, 95% ДИ: $0,034-0,219$, $p=0,008$).

Следует указать, что результаты регрессионного анализа могут быть применимы для генеральной совокупности лишь в пределах использованного в статье диапазона значений предикторов. Также важно отметить, что полученные значения – это усредненные показатели для популяции данного исследования. Показатель adjusted R^2 составил 0,076, соответственно, 7,6% вариабельности уровня 25-гидроксивитамина D можно объяснить влиянием включенных

предикторов. Оставшиеся 92,4% объясняются действием других параметров, не оценивавшихся в настоящей работе.

Наконец, оценим вклад индекса массы тела женщины, с которым она вступала в беременность, в формирование дефицита витамина D, в том числе тяжелого. Получена следующая логистическая модель со значением прегравидарного ИМТ и срока гестации: Nagelkerke $R^2 = 0,045$, AIC = 375,604, $\chi^2 = 11,602$, $p=0,003$. Было обнаружено, что индекс массы тела, с которым женщина вступает в беременность, действительно является статистически значимым предиктором дефицита витамина D в гестационном периоде (ОШ 1,1, 95% ДИ: 1,023-1,182, $p=0,01$), как и срок гестации (ОШ 1,032, 95% ДИ: 1,001-1,065, $p=0,01$). При увеличении прегравидарного ИМТ на 1 кг/м² шанс дефицита витамина D у беременной будет возрастать в 1,1 раза, а с увеличением срока гестации на 1 неделю – в 1,032 раза.

5.4 Модифицирующая роль уровня витамина D в развитии осложнений беременности, обусловленных патологическим гестационным увеличением массы тела

При анализе возможного модифицирующего влияния концентрации витамина D на взаимосвязь патологического ГУМТ и развитие гестационных осложнений (гипертензивных нарушений в целом, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, ГСД, макросомии плода) нами установлено, что уровень кальцидиола в крови не оказывает значимого эффекта на эту связь, в том числе с поправкой на исходный ИМТ. Кроме того, в условиях выявленной в исследовании недостаточной обеспеченности витамином D женщин Смоленска уровень кальцидиола не связан с вероятностью развития указанных гестационных осложнений, в том числе с учетом поправки на значения прегравидарного ИМТ и ГУМТ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема патологического гестационного увеличения массы тела в последние десятилетия становится все более актуальной. Стремительный рост числа женщин с прегравидарными и гравидарными нарушениями обмена веществ по всему миру неуклонно приводит к масштабированию ассоциированных с ними неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. По результатам нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований было показано, что избыточный гестационный прирост массы тела связан с развитием таких осложнений беременности и родов, как макросомия плода, оперативное родоразрешение, гестационный сахарный диабет и гестационные гипертензивные расстройства [51, 108, 143]. Недостаточный прирост массы тела в период беременности, в свою очередь, повышает риск рождения маловесных плодов и преждевременных родов [33, 81].

В этой связи продолжается поиск оптимальных путей контроля веса в период гестации. Являясь одним из немногих относительно управляемых факторов акушерского и перинатального неблагоприятия, прибавка массы тела становится важным объектом превентивной медицины. Однако попытки влияния на образ жизни женщины не всегда приводят к ожидаемому результату, что объясняется не только приверженностью пациентки к соблюдению норм здорового питания и физической активности, но какими-то физиологическими особенностями ее организма. В последние годы исследователи начали проявлять интерес к изучению возможного влияния эндокринных факторов на вес беременной женщины. Понимание сути эндокринно-метаболических процессов будущей матери может открыть новую возможность контроля гестационного увеличения массы тела и ассоциированных с ним гравидарных и постгравидарных осложнений [137].

Несмотря на появление отдельных научных публикаций, все еще ощущим недостаток исследований, оценивающих связь между изменением веса женщины при беременности и эндокринными факторами. Многие вопросы по данной теме

все еще не изучены или имеют противоречивые трактовки. Анализ современных данных по рассматриваемой теме предоставляет перспективу для изучения вопросов влияния на вес женщины при беременности таких эндокринных факторов как гормоны тиреоидной оси, витамин D и плацентарные факторы.

В связи с тем, что обозначенная тема является актуальной и недостаточно проработанной в современной литературе, целью настоящего исследования стало усовершенствование профилактики метаболически ассоциированных осложнений беременности при эутиреозе путем разработки прогностических моделей патологического гестационного увеличения массы тела, базирующихся на оценке его связи с показателями тиреоидного статуса, витамина D и биохимических маркеров I триместра. Для этого было проведено проспективное когортное исследование, включившее 552 беременных города Смоленска, 69,2% из которых были первородящими, а 30,8% - повторнородящими. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, постановка на учет в женской консультации до 12 недель гестации, отсутствие тяжелой соматической патологии, в том числе сахарного диабета 1 и 2 типа, анамнестических указаний на заболевания щитовидной железы, прием в период беременности препаратов йода в профилактической дозировке, согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: выявленные при беременности нарушения функции щитовидной железы, прерывание беременности до 37 недель, смена места жительства в гестационный период и невозможность дальнейшего наблюдения в женской консультации города Смоленска, отказ от дальнейшего участия в исследовании. Средний возраст пациенток составил $29,3 \pm 5,1$ лет. В раннем репродуктивном возрасте родили 82,1% участниц, 17,9% были в возрасте 35 лет и старше. 372 пациентки (67,4%) имели нормальную массу тела до беременности, 18 (3,2%) - дефицит веса, 124 (22,5%) - избыточную массу и 38 (6,9%) - ожирение. В среднем пациентки набирали $14,3 \pm 4,4$ кг за беременность. Значение гестационной прибавки веса находилось в диапазоне от -1,2 кг до +32 кг. Частота патологического увеличения массы тела у эутиреоидных женщин оказалась достаточно высокой – более 60%.

Рекомендуемое увеличение веса реализовали 220 женщин (39,9%), чрезмерное – 248 (44,9%), недостаточное – 84 (15,2%).

Помимо рутинного обследования, предусмотренного нормативными документами, у обследованных женщин были проведены определение в крови уровня 25(ОН)D (кальцидиола), тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина и антитиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину) методом хемилюминесцентного иммуноанализа. Были также проанализированы уровни PAPP-A и β -ХГЧ в 1-ом триместре беременности.

Результаты научных исследований подтверждают, что не только материнское ожирение, но даже умеренное увеличение индекса массы тела матери связано с повышенным риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [151, 49]. В литературе продемонстрировано, что избыточный прегравидарный ИМТ матери и патологические девиации гестационного прироста веса потенцируют эффекты друг друга в отношении возникновения всех осложнений беременности [143, 171, 178]. В этой связи особое внимание в настоящем исследовании уделено прегравидарному весу пациенток, а анализ проводимых ассоциаций проводился с учетом исходного индекса массы тела беременных женщин.

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, IBM SPSS Statistics, version 27.0.1.0 по правилам медико-биологических исследований.

Анализ течения беременности у пациенток с различным значением ГУМТ подтверждает мнение большинства исследователей о том, что патологическая гестационная прибавка веса связана с развитием осложнений беременности [49, 85, 108]. Отметим, что уже начиная с ранних сроков беременности пациентки с чрезмерным увеличением массы тела имели более быстрый и значительный прирост веса. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали ведущую роль жирового компонента в этом процессе [3, 18]. Формирующиеся в

результате гравидарных нарушений жирового обмена эндотелиальная дисфункция, лимфостаз при избытке жировой ткани, гиперальдостеронизм в последующем создают благоприятные условия для развития отеков и гипертензивных нарушений [87, 156]. Действительно, при анализе течения беременности было установлено, что чрезмерное ГУМТ увеличивает риск развития гипертензивных нарушений (ОР 1,09, 95% ДИ: 1,04-1,15, $p < 0,001$) и отеков (ОР 1,58, ДИ: 1,4-1,79, $p < 0,001$). Отмечено, что гипертензивные нарушения представлены в этой группе преимущественно гестационной артериальной гипертензией, риск развития которой возрастает по сравнению с пациентками, имеющими рекомендуемый ГУМТ (ОР 1,06, 95% ДИ: 1,02-1,1, $p = 0,002$). Для преэклампсии статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,219$). Частота развития других гестационных осложнений, в том числе ГСД, была сопоставима в трех исследуемых группах.

Статистические расчеты позволили выявить модифицирующее влияние анализируемых факторов на реализацию тех или иных гравидарных осложнений. Установлено, что развитие гестационных гипертензивных расстройств обусловлено более высоким прегравидарным ИМТ женщины (ОШ 1,19, 95% ДИ: 1,102-1,286, $p < 0,001$) и не связано напрямую с ГУМТ ($p = 0,093$). Связь ГУМТ с гипертензией оказалась опосредована прегравидарным ИМТ женщины: при увеличении ГУМТ с поправкой на значение прегравидарного ИМТ шанс развития гипертензивных расстройств возрастает (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,045-1,225, $p = 0,002$). При этом уровни ТТГ, Т_{3_{св}} и Т_{4_{св}}, кальцидиола, PAPP-A и β-ХГЧ не оказывают влияния на взаимоотношение ГУМТ и гипертензивных нарушений. Важно отметить, что шанс развития гипертензивных нарушений при беременности возрастал при снижении уровня Т_{4_{св}} в крови матери (ОШ 0,571, 95% ДИ: 0,409-0,797, $p = 0,001$) и увеличении уровня Т_{3_{св}} (ОШ 1,771, 95% ДИ: 1,202-2,607, $p = 0,004$). Однако связь с Т_{3_{св}} слабая и при включении в модель ИМТ пропадала.

Среди гестационных гипертензивных нарушений связь с уровнем ГУМТ прослеживается при ГАГ (ОШ 1,179, 95% ДИ: 1,077-1,291, $p < 0,001$). С поправкой

на прегравидарный ИМТ данная связь усиливалась. У женщин с более высоким ИМТ до беременности шанс развития ГАГ был значимо выше (ОШ 1,164, 95% ДИ: 1,063-1,276, $p=0,001$). Уровни ТТГ, ТЗ_{св} и Т4_{св}, 25(ОН)D, PAPP-A в крови матери статистически значимого влияния на развитие ГАГ не оказывали, при их включении в модель связь ГУМТ-ГАГ не менялась. Из исследованных маркеров с ГАГ ассоциирован уровень β -ХГЧ, который также усиливал связь между ГУМТ и гестационной артериальной гипертензией ($p=0,004$).

Отсутствие связи ГУМТ с вероятностью развития преэклампсии ($p=0,154$) подтверждено и при учете прегравидарного ИМТ ($p=0,5$). Ассоциация между ГУМТ и ПЭ также не появлялась и при учете поправки на содержание гормонов щитовидной железы, ТТГ, уровень витамина D, β -ХГЧ и PAPP-A. Значимым предиктором развития ПЭ ожидаемо является величина ИМТ: у женщин с большим прегравидарным весом был более высокий шанс развития преэклампсии при беременности (ОШ 1,184, 95% ДИ: 1,065-1,316, $p=0,002$).

Развитие ГСД, по данным нашего исследования, ассоциировалось с меньшим ГУМТ в абсолютных показателях (ОШ 0,914, 95% ДИ: 0,865-0,966, $p=0,002$). Однако данный эффект пропал при включении в модель прегравидарного ИМТ женщины, являющегося основным предиктором развития ГСД. Вероятно, данный факт может быть объяснен двумя причинами. Во-первых, при высоком прегравидарном ИМТ абсолютный прирост массы тела в среднем меньше, чем при нормальной массе женщины. Во-вторых, не исключается влияние рестриктивных диет после установления диагноза на общий гестационный прирост веса. У беременных с более высоким значением прегравидарного ИМТ шанс развития ГСД возрастает (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,077-1,19, $p<0,001$). Гормоны щитовидной железы, ТТГ, а также витамин D и β -ХГЧ значимого влияния на шанс развития ГСД не оказывали, и при их включении в прогностическую модель связь ГУМТ-ГСД не менялась. Более высокая концентрация PAPP-A в I триместре может ослаблять связь ГУМТ-ГСД.

Через естественные родовые пути родили 70,5% пациенток, у 13% произведено экстренное и у 16,5% - плановое кесарево сечение. Анализ способа

родоразрешения, частоты осложнений в родах, показаний к кесареву сечению позволил выявить связь ГУМТ только с риском развития клинически узкого таза (ОР 1,06, 95% ДИ: 1,02-1,1, $p=0,002$). Именно клинически узкий таз доминировал среди экстренных показаний к кесареву сечению при чрезмерном ГУМТ, что, по мнению исследователей, может быть связано как с частотой макросомии плода, так и избыточным накоплением жировой ткани, создающей механическое препятствие при прохождении плода по родовому каналу при формирующемся лимфостазе и отеке клетчаточных пространств таза в родах [68, 143].

Нарушения метаболизма до и во время беременности являются серьезными предикторами рождения крупных детей. При анализе перинатальных исходов доказано, что крупные дети значимо чаще рождались в группе женщин с чрезмерным ГУМТ ($\chi^2_{(2)} = 24,594$, $p<0,001$). При увеличении ГУМТ возрастал шанс макросомии плода (ОШ 1,101, 95% ДИ: 1,047-1,158, $p<0,001$). Аналогичная тенденция получена для прегравидарного ИМТ (ОШ 1,123, 95% ДИ: 1,067-1,181, $p<0,001$). Важно, что при включении в модель ГУМТ и ИМТ оба показателя взаимно потенцировали эффекты друг друга и их связь с макросомией плода усиливалась ($p<0,001$). Ранее в аналогичных работах было показано, что превышение гестационных норм при оценке фетометрии происходит уже к 30 неделям гестации, что позволяет рекомендовать этот срок для проведения дополнительного УЗИ с целью контроля роста плода и демонстрации беременной женщине визуализируемых последствий ее чрезмерного увеличения массы тела [3, 18]. Вероятно, это может служить дополнительным мотивом для нормализации пищевого поведения женщины. Уровни ТТГ, Т3_{св} и Т4_{св}, 25(ОН)D, β -ХГЧ значимого влияния на рождение крупного ребенка не оказывают и не модифицируют связь ГУМТ с макросомией. PAPP-A может существенным образом изменять влияние ГУМТ на массу плода: поправка на PAPP-A нивелирует связь гестационного прироста веса с рождением крупного к сроку ребенка.

Анализ состояния детей при рождении, частоты пороков развития, переносности и родовых травм не выявил связи с ГУМТ.

Таким образом, из метаболически ассоциированных осложнений связь с чрезмерным увеличением веса в период беременности у пациенток с эутиреозом продемонстрировали отеки беременных, гестационные гипертензивные расстройства, преимущественно за счет гестационной артериальной гипертензии, и макросомия плода. При этом, как и в ранее проведенных исследованиях, установлено, что негативное влияние неадекватной гестационной прибавки массы тела потенцируется более высокой исходной массой женщины. Углубленный анализ позволил установить, что уровни гормонов тиреоидной оси и витамина D у пациенток с эутиреозом не модифицируют степень воздействия патологической прибавки веса при беременности на развитие ассоциированных с ней гестационных осложнений, в то время как уровень β -ХГЧ в I триместре усиливает связь между ГУМТ и гестационной артериальной гипертензией ($p=0,004$), а PAPP-A нивелирует его значение в предикции рождения крупных к сроку гестации детей. Недостаточное ГУМТ не повышало вероятность развития тех или иных гестационных осложнений для матери. При этом у женщин с недостаточным ГУМТ статистически значимо реже рождались дети, крупные к сроку гестации (8,3%), чем у остальных пациенток выборки (21,6%), $p=0,002$.

6.1 Гормоны тиреоидной оси и гестационное увеличение массы тела

При анализе влияния, оказываемого гормонами щитовидной железы беременной женщины на ее гравидарный прирост веса, были обнаружены статистически значимые закономерности. Выявлена обратная зависимость между уровнем $T4_{св}$ беременной и значением прибавки веса в период гестации - с повышением концентрации $T4_{св}$ в крови будущей матери значение ГУМТ будет уменьшаться. Для ТТГ и $T3_{св}$ статистически значимых ассоциаций обнаружено не было.

Самые высокие концентрации $T4_{св}$ отмечены у женщин с недостаточным приростом массы тела. В свою очередь, у беременных с рекомендуемой и чрезмерной прибавкой веса зафиксированы более низкие показатели свободного

тироксина в крови. В отношении концентрации $T3_{cb}$ выявлена обратная тенденция: у пациенток с чрезмерной прибавкой веса она была выше, чем в группе рекомендуемого ГУМТ ($p=0,009$). И хотя корреляционный анализ не выявил наличие очевидной связи между абсолютными показателями свободного трийодтиронина и гестационного прироста массы тела, дисперсионный анализ уточнил взаимодействие гормонов щитовидной железы с процессом прибавки веса, формирующегося под влиянием прегравидарного ИМТ. По результатам исследования, прегравидарный ИМТ женщины имеет положительную связь с концентрацией $T3_{cb}$ в крови при беременности и отрицательную – с $T4_{cb}$. В то же время, при эутиреозе связи между значением ТТГ и прегравидарным ИМТ не обнаружено ($p=0,216$).

При корректировке с учетом прегравидарного индекса массы тела выяснилось, что у женщин, вступавших в беременность с избыточным весом или ожирением, связь уровня $T4_{cb}$ в гестационном периоде с ГУМТ становится сильнее ($p<0,001$), однако общее направление обозначенной ассоциации в зависимости от группы ИМТ не изменяется. Также необходимо отметить, что при поправке на значение прегравидарного ИМТ женщины появляется положительная связь между концентрацией $T3_{cb}$ при беременности и значением гестационной прибавки веса ($p<0,001$). Для ТТГ статистически значимой связи со значением ГУМТ нами не обнаружено даже с поправкой на прегравидарный ИМТ женщины ($p=0,254$).

Аналогичные результаты для $T3_{cb}$ и $T4_{cb}$ были получены в крупном популяционном исследовании Lifelines, посвященном изучению связи метаболического синдрома с функцией щитовидной железы [172]. В ходе статистического анализа данных 26 719 человек с нормальным уровнем гормонов щитовидной железы было обнаружено, что у женщин более низкий уровень $T4_{cb}$ связан с более высокой распространенностью метаболического синдрома. Более того, после поправки на значение индекса массы тела также появлялась статистически значимая ассоциация между концентрацией $T3_{cb}$ в крови женщин и

всеми компонентами метаболического синдрома. Сравнительный анализ по значению ТТГ, в отличие от нашего исследования, в этой работе не проводился.

Стоит также рассмотреть исследование F.M. Di и соавторов, посвященное изучению связи между ожирением и функцией щитовидной железы [62]. Авторы обнаружили, что у участников с ожирением уровень сывороточного свободного тироксина имел обратную связь ($r = -0,068$, $p = 0,046$) со значением ИМТ. Однако, в отличие от наших результатов, в данном исследовании была получена положительная связь между значением ТТГ и ИМТ ($r = 0,074$, $p = 0,041$) и не выявлена для концентрации ТЗ_{св}.

Обнаруженные в данных исследованиях ассоциации представляет особую ценность для сравнения, так как анализируемые выборки включали пациенток без нарушения функции щитовидной железы. Однако в этих исследованиях не производилась оценка связи тиреоидной функции с изменением веса в период беременности.

В мировой литературе имеются публикации, посвященные прибавке веса в гестационном периоде и подтверждающие полученные нами результаты. Так, H. Lin и соавторы при анализе данных 130 беременных пациенток выяснили, что при повышении ИМТ женщины на ранних сроках беременности снижается уровень Т4_{св} матери ($p = 0,005$), однако статистически значимой связи между ИМТ и концентрацией ТТГ или ТЗ_{св} обнаружено не было [109]. Также установлено, что более высокий ИМТ (ИМТ ≥ 23 кг/м²), паритет ≥ 3 и возраст матери ≥ 30 лет могут быть факторами риска дисфункции щитовидной железы. Как видно, данное исследование хоть и было посвящено изучению метаболизма при беременности, в анализ были включены женщины с патологией щитовидной железы. В своей работе мы исключили влияние аномальной тиреоидной функции, но получили схожие данные, что подтверждает участие гормонов щитовидной железы в метаболизме беременной.

Аналогично приведенным в нашем исследовании данным также выявлена связь между значением ГУМТ и паритетом родов: у повторнородящих относительно первородящих значение гестационной прибавки веса статистически

значимо ниже ($p=0,003$). Однако для возраста пациенток статистически значимой связи с уровнем гестационной прибавки веса не обнаружено ($p=0,145$).

Малочисленность опубликованных по теме работ делает сравнение с каждой из них особенно ценным и важным. Несмотря на различия дизайна, результаты нашей работы оказались аналогичны еще одному исследованию о связи веса беременной женщины с уровнем тиреоидных гормонов [32]. При наблюдении за беременными женщинами с одноплодной беременностью из Судана было обнаружено, что уровень $T3_{св}$ значительно выше у пациенток с избыточным весом ($p=0,004$) и ожирением ($p=0,015$) в сравнении с пациентками с нормальным ИМТ. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между ИМТ женщины и концентрацией $T4_{св}$ ($p=0,001$) и отрицательную – с уровнем $T3_{св}$ ($p<0,001$).

Данные исследования S. Andersen и соавторов, посвященного изучению связи между заболеваниями щитовидной железы у беременных женщин и гестационным приростом массы тела, демонстрируют тренды, аналогичные полученным нами для здоровых женщин с эутиреозом [36]. По результатам анализа, беременные с гипотиреозом на ранних сроках гестации имели более высокий шанс чрезмерной прибавки веса ($p<0,05$) и ожирения ($p<0,05$). Женщины с гипертиреозом напротив, с меньшей вероятностью набирали избыточное количество килограммов ($p<0,05$). Выявленные закономерности еще раз подчеркивает значимость абсолютной концентрации тиреоидных гормонов в генезе гестационного увеличения массы тела.

Известно, что уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ меняются с увеличением срока гестации. В период беременности значения тироксина и трийодтиронина снижены по сравнению с результатами небеременных женщин или уровнями тех же гормонов через 3-4 дня после родов [184]. Кроме того, концентрации ТТГ, $T3_{св}$ и $T4_{св}$ отличаются в каждом триместре беременности. По результатам нашего исследования оказалось, что по мере прогрессирования беременности концентрация ТТГ в крови матери увеличивается, а $T4_{св}$ и $T3_{св}$ – прогрессивно снижается. Касаясь взаимодействия гормонов тиреоидной оси с

прибавкой массы в гестационном периоде, важно отметить, что связь $T_{4_{cb}}$ -ГУМТ была стабильной в течение беременности. А ассоциация $T_{3_{cb}}$ -ГУМТ, напротив, подвержена изменениям: в 1-ом триместре связь отрицательная, а в 3-ем – положительная. Для второго триместра статистическая значимость достигнута не была ($p=0,158$). При поправке на срок гестации ассоциации между уровнем ТТГ женщины и ее гестационной прибавкой веса вновь обнаружено не было.

Научные публикации последовательно демонстрируют наличие связи между уровнем ТТГ и весом беременной женщин. Тем не менее, в нашем анализе статистически значимой ассоциации обнаружено не было. Частично отсутствие связи можно объяснить опосредованным стимулирующим влиянием хорионического гонадотропина человека на щитовидную железу. В настоящем исследовании был проанализирован уровень взаимодействия ТТГ и ХГЧ в I триместре беременности. Именно на ранних сроках гестации ХГЧ, на пике своей секреции, воздействуя на рецепторы ТТГ, стимулирует выработку тиреоидных гормонов, что приводит к снижению ТТГ [180]. Расчеты продемонстрировали наличие обратной связи средней силы между концентрацией ТТГ и β -ХГЧ в крови матери в I триместре беременности. Соответственно, ХГЧ может быть причиной отсутствия значимой связи между тиреотропным гормоном и прибавкой веса. Тем не менее, данная гипотеза по результатам расчетов не подтвердилась: как уровень ТТГ ($p=0,363$), так и концентрация β -ХГЧ ($p=0,909$) в I триместре даже с поправкой на значения друг друга не оказывали статистически значимого влияния на гестационную прибавку веса.

Полученные в настоящей работе результаты согласуются с данными проспективного когортного исследования F.M. Collares и соавторов. На основе данных 5726 беременных женщин было показано, что более высокий уровень ТТГ у женщины на ранних сроках беременности связан как с более высоким ИМТ до беременности, так и с увеличением риска чрезмерной гестационной прибавки веса [53]. При повышении уровня свободного тироксина у матери наблюдается противоположный эффект. Данные закономерности были характерны как для беременных с исходно нормальными значениями тиреоидных гормонов, так и для

женщин с заболеваниями щитовидной железы. Авторы также отметили более слабую корреляционную взаимосвязь между ТТГ и ГУМТ в сравнении с $T4_{св}$. Как и в нашем анализе, при поправке на уровень ХГЧ матери значительных изменений в полученных данных выявлено не было. То есть слабая связь между уровнем ТТГ матери и прибавкой веса беременной женщины в данном исследовании или ее отсутствие в нашем анализе, вероятно, продиктовано другими причинами.

Не исключается, что причина отсутствия связи ГУМТ с тиреотропным гормоном в нашем исследовании кроется в особенностях выборки и дизайне: в анализ были включены лишь эутиреоидные женщины. Также в последние годы, как было описано ранее, все более популярной становится оценка чувствительности к гормонам щитовидной железы у женщин с нарушениями обмена веществ [98, 152, 173]. Возможно, резистентность к тиреоидным гормонам у беременных с лишним весом маскирует наличие ассоциации между действием тиреотропного гормона и процессом гестационного увеличения массы тела. Данная гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

Результаты линейного регрессионного анализа позволяют заключить, что при увеличении $T4_{св}$ на 1 пмоль/л значение ГУМТ будет уменьшаться на 724 г. При увеличении $T3_{св}$ с поправкой на прегравидарный ИМТ прибавка веса, напротив, будет увеличиваться. Паттерн связи $T3_{св}$ -ИМТ будет меняться в зависимости друг от друга. Действительно, направление связи ИМТ с уровнем ГУМТ изменилось с поправкой на $T3_{св}$. Данная закономерность вновь указывает на тесную связь между уровнем гормонов в гестационном периоде и метаболизмом женщины. Полученные результаты могут быть применимы для генеральной совокупности лишь в пределах использованного в работе диапазона значений тиреоидных гормонов. 17,3% вариабельности прибавки массы тела при беременности можно объяснить действием изучаемых тиреоидных гормонов с поправкой на значение ИМТ и паритет родов. Оставшиеся 82,7% изменения значения гестационного прироста веса женщин объясняется действием других факторов, которые не оценивались в настоящем исследовании.

Профилактика патологических девиаций гестационной прибавки веса является крайне важным управляемым фактором в аспекте сохранения здоровья беременных женщин и новорожденных. В настоящем исследовании было проведено определение вероятности попадания беременной в группу чрезмерного или недостаточного прироста веса по известным уровням гормонов. В клинической практике среди беременных женщин важно вовремя выявить пациенток со склонностью к чрезмерному или недостаточному набору веса и предпринять меры по профилактике патологических девиаций ГУМТ.

Оказалось, что уровни свободного тироксина и трийодтиронина в крови матери являются статистически значимыми предикторами как чрезмерной, так и недостаточной гестационной прибавки веса. При более высоком значении $T4_{св}$ матери повышался шанс недостаточного гравидарного прироста веса ($p < 0,001$) и снижался шанс чрезмерного ($p = 0,015$). При увеличении концентрации $T3_{св}$, напротив, снижался шанс недостаточного гестационного увеличения массы тела ($p = 0,022$) и возрастал шанс чрезмерного ($p = 0,004$). Важно отметить, что при включении в модель прегравидарного индекса массы тела женщины ее прогностическая способность увеличивалась.

Исходный ИМТ беременной женщины, по результатам анализа, имеет отрицательную связь с количественным значением ГУМТ. В то же время, по мере увеличения исходного ИМТ женщины будет увеличиваться и шанс попадания в группу чрезмерной прибавки веса при беременности. Чем больше ИМТ женщины на прегравидарном этапе, тем меньше килограммов она будет набирать в беременность, что связано с физиологическими особенностями течения гестационного периода [154]. Однако нормы прибавки массы тела для женщин с избытком веса и ожирением имеют меньший диапазон, поэтому зачастую происходит его превышение.

При выявлении критических значений $T4_{св}$ и $T3_{св}$ в аспекте прогнозирования патологических девиаций ГУМТ предпочтение отдавалось более высокой чувствительности нежели специфичности. В таком случае в связи с низким значением специфичности повышается вероятность

ложноположительного результата. Тем не менее, дополнительные профилактические меры, включающие рассказ о правильном питании и контроль массы тела, не навредят даже пациенткам, ложноположительным по данному критерию. Важнее не пропустить тех беременных женщин, которые действительно попадут в группы патологической прибавки веса.

ROC-анализ продемонстрировал предиктивную ценность измерения тиреоидных гормонов в крови женщин в прогнозировании патологических девиаций гестационной прибавки веса. Из результатов нашего исследования и анализа литературы становится очевидным, что уровни гормонов щитовидной железы изменяются по мере прогрессирования беременности, а срок гестации даже модифицирует взаимодействие $T_{3_{св}}$ -ГУМТ в общей когорте. В этой связи расчет критических значений тиреоидных гормонов при беременности необходимо делать с учетом срока гестации. Пороговый уровень $T_{4_{св}}$ составил 9,85 пмоль/л. При уровне $T_{4_{св}} > 10,1$ пмоль/л во втором триместре беременности и $T_{3_{св}} \leq 4,9$ пмоль/л в третьем триместре возрастает вероятность попадания пациентки в группу недостаточного гестационного прироста массы тела. При значении $T_{4_{св}} \leq 10,29$ пмоль/л и $T_{3_{св}} > 4,18$ пмоль/л в третьем триместре беременности возрастает вероятность чрезмерного гестационного увеличения веса у беременной женщины. Для первого триместра беременности статистически значимых классификаторов для выявления чрезмерного или недостаточного ГУМТ среди тиреоидных гормонов обнаружено не было. Прогностическая способность $T_{3_{св}}$ для чрезмерной прибавки веса усилилась в 3-ем триместре беременности по сравнению с результатами в общей когорте. Прогностическая способность $T_{4_{св}}$ для предикции недостаточной прибавки веса также незначительно возросла во втором триместре беременности.

Таким образом, в настоящем исследовании выявлена связь между количественным значением ГУМТ и концентрацией $T_{4_{св}}$ в крови у беременных женщин и $T_{3_{св}}$ с поправкой на прегравидарный ИМТ. Была продемонстрирована предиктивная ценность измерения свободного трийодтиронина и свободного

тироксина в крови беременных в прогнозировании патологических девиаций гестационной прибавки веса.

Подводя итог изложенным выше результатам, можно резюмировать, что функция щитовидной железы в гестационном периоде играет важную роль в увеличении массы тела женщины. Проведенный анализ является одним из немногих, продемонстрировавших, что среди эутиреоидных женщин гравидарный прирост веса зависит от уровней свободного тироксина и свободного трийодтиронина с поправкой на значение исходного индекса массы тела женщины. Более того, данные гормоны являются диагностически ценными предикторами патологических девиаций гестационной прибавки веса. По мере увеличения уровня $T_{4_{св}}$ в крови матери возрастает вероятность развития недостаточной гестационной прибавки веса, а с ростом концентрации $T_{3_{св}}$ повышается вероятность развития чрезмерной прибавки веса.

6.2 Уровень биохимических маркеров в крови женщины в первом триместре беременности и гестационная прибавка веса

В результате анализа влияния биохимических маркеров на вес беременной женщины обнаружена прямая связь между значением PAPP-A и ГУМТ: с повышением уровня PAPP-A в крови матери в первом триместре итоговое значение гестационной прибавки веса будет увеличиваться. При сравнении концентрации PAPP-A в крови женщин в I триместре беременности по группам ГУМТ статистически значимые различия уже выявлены не были ($p=0,099$). Можно сделать вывод о существовании связи между концентрацией PAPP-A в крови беременной женщины в I триместре и гравидарным приростом веса, однако, очень слабой. Выявленная закономерность, скорее всего, указывает на опосредованность обнаруженной связи через другие факторы.

Для β -ХГЧ статистически значимой взаимосвязи не обнаружено ($p=0,221$). Частично полученный результат можно объяснить перекрестной активностью с тиреотропным гормоном на ранних сроках гестации. Действительно, в ходе

корреляционного анализа между уровнем ТТГ и β -ХГЧ обнаружена отрицательная связь ($p=0,007$). Чем выше концентрация β -ХГЧ, тем ниже будет уровень ТТГ в первом триместре беременности. Однако, уровни ТТГ ($p=0,363$) и β -ХГЧ ($p=0,909$) даже с поправкой на значения друг друга не оказывали статистически значимого влияния на ГУМТ. Для $T4_{св}$ ($p=0,268$) или $T3_{св}$ ($p=0,97$) корреляционной связи с хорионическим гонадотропином человека не обнаружено.

Поскольку в современных научных публикациях появляется все больше сообщений о связи между биохимическими маркерами и весом женщины до беременности [54, 69, 125], в настоящем исследовании также было проанализировано взаимодействие прегравидарного ИМТ матери с изучаемыми параметрами. Для прегравидарного ИМТ женщины получена отрицательная связь с концентрацией РАРР-А ($p=0,016$) и β -ХГЧ ($p=0,009$) в крови в I триместре беременности. У женщин с более высокими значениями индекса массы тела до беременности будут более низкие концентрации РАРР-А и β -ХГЧ в крови в I триместре. Уровень РАРР-А в группе пациенток, вступавших в беременность с дефицитом веса и нормальной массой тела, был выше, чем у женщин с избыточным прегравидарным весом и ожирением ($p=0,001$). Та же закономерность прослеживалась и для уровня β -ХГЧ ($p=0,04$).

Аналогичные результаты были получены в крупном голландском исследовании 2022 года [82]. Ученые из Роттердамского Университета определяли эндокринные, воспалительные и метаболические пути возникновения материнского ожирения. На основе анализа научных публикаций по данной теме авторы обнаружили, что значение ИМТ имеет отрицательную связь с концентрацией ХГЧ, свободного тироксина и прогестерона матери. Положительная связь была обнаружена с уровнем лептина, С-реактивного белка и резистентностью к инсулину.

P. Noguees и соавторы в 2021 году также опубликовали статью о влиянии ожирения беременной женщины на структуру и функцию плаценты [128]. Исследователями были проанализированы образцы плацентарной ткани,

полученные после операций кесарева сечения. Обнаружено, что для беременных женщин с ожирением характерны более низкие уровни плацентарного лептина и хорионического гонадотропина человека в сравнении с пациентками с нормальным прегравидарным индексом массы тела.

Результаты данных научных работ содержат в себе ценную информацию о связи плацентарных факторов с весом беременных женщин, однако уровень РАРР-А в исследованиях не оценивался. Взаимодействие РАРР-А в крови и прегравидарного ИМТ в аспекте влияния на ГУМТ в нашем исследовании оказалось незначимым ($p=0,071$). Также важно отметить, что при поправке на значение прегравидарного ИМТ женщины связь РАРР-А с гестационной прибавкой веса пропадает ($p=0,054$). Выявленные закономерности вновь указывают на наличие посредников во взаимодействии РАРР-А с прибавкой веса при беременности. При поправке на прегравидарный ИМТ связи между уровнем β -ХГЧ и ГУМТ не обнаружено ($p=0,457$). Таким образом, ИМТ женщины, с которым она вступала в беременность, изменения во взаимодействии β -ХГЧ и ГУМТ вносить не будет.

Наши результаты аналогичны данным обсервационного исследования, проведенного в Испании и включившего 527 беременных женщин [69]. Авторы статьи, опубликованной в 2024 году, попытались создать прогнозируемую модель ожирения в третьем триместре беременности с использованием биохимических маркеров хромосомных аномалий плода. Исследователи пришли к выводу о том, что РАРР-А является значимым предиктором ожирения в третьем триместре беременности (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,39-0,66; $p=0,04$). Причем, прогностическая способность модели улучшалась при включении других факторов, например, уровня систолического артериального давления. Аналогично полученным нами результатам для β -ХГЧ статистически значимой ассоциации обнаружено не было ($p=0,16$). В приведенной научной работе авторы также исключили пациенток с преждевременными родами. Однако ограничением данного исследования было то, что полученные результаты могут быть экстраполированы только на когорту

женщин без осложнений беременности, поскольку беременные с осложнениями не были включены в анализ.

По результатам нашего исследования можно заключить, что уровень PAPP-A в крови матери в I триместре ($p=0,022$) статистически значимо влияет на значение ГУМТ, как и прегравидарный ИМТ матери ($p<0,001$). При повышении уровня PAPP-A в крови беременной женщины в I триместре на единицу итоговое значение ГУМТ увеличится на 956 г. Повышение индекса массы тела матери до беременности на 1 кг/м^2 приводит к снижению ГУМТ на 302 г. Связи между значением гестационного прироста веса и уровнем β -ХГЧ в крови матери в I триместре беременности не выявлено ($p=0,057$).

По результатам расчетов было обнаружено, что с увеличением уровня PAPP-A в крови женщины в I триместре возрастает шанс чрезмерного гравидарного прироста массы тела ($p=0,005$). Тем не менее, измерение уровня PAPP-A в I триместре с целью прогнозирования чрезмерной прибавки веса по результатам ROC-анализа обладало ограниченной предиктивной ценностью. Для β -ХГЧ статистически значимого результата выявлено не было ($p=0,175$). При увеличении значения прегравидарного ИМТ женщины возрастает шанс попадания в группу чрезмерной гестационной прибавки веса ($p<0,001$), что вновь указывает на важную роль исходного ИМТ женщины. Для недостаточного ГУМТ статистически значимых ассоциаций не выявлено.

В рамках изучения веса беременной женщины также необходимо осветить тему метаболически ассоциированных и плацентарных осложнений гестационного периода. По результатам проведенной нами научной работы выявлено, что по мере увеличения концентрации PAPP-A в крови женщины в I триместре возрастает шанс развития макросомии плода. В ряде зарубежных научных работ продемонстрированы аналогичные результаты: авторы исследований репортируют наличие положительной связи между значением PAPP-A в крови женщины в I триместре беременности и весом новорожденного [83, 121, 160].

В 2023 году были опубликованы результаты китайского исследования по изучению прогностической ценности измерения биохимических маркеров в крови женщин в первом триместре для предикции возникновения гестационного сахарного диабета у беременных [54]. В исследовании приняли участие 4872 пациентки. РАРР-А, β -ХГЧ, глюкоза плазмы натощак, общий холестерин, триглицериды и липопротеины высокой и низкой плотности измерялись на 11-13 неделях беременности. Результаты анализа продемонстрировали, что низкий уровень сывороточного РАРР-А в первом триместре является независимым фактором риска развития ГСД на поздних сроках гестации. Однако прогностическая ценность его измерения достаточно низкая (AUC=0,56, 95% ДИ: 0,53–0,58, $p<0,001$) и увеличивается лишь в сочетании с другими материнскими факторами. Для β -ХГЧ связи не обнаружено. В данном исследовании уровень РАРР-А расценивался в качестве предиктора ГСД, а не ожирения, но тем не менее, ГСД, являясь осложнением беременности, прочно связанным с нарушением обмена веществ, также представляет интерес в аспекте изучения веса женщины в гестационном периоде. Выявленная закономерность соответствует полученным нами данным. Действительно, и в когорте беременных женщин Смоленска была продемонстрирована отрицательная связь между уровнем РАРР-А в крови женщины в I триместре и шансом возникновения гестационного сахарного диабета (ОШ 0,5, 95% ДИ: 0,291-0,859, $p=0,012$).

Наконец, аналогично нашим результатам, по данным отдельных зарубежных исследований не обнаружено связи между уровнем ХГЧ в крови матери в 1-ом триместре и преэклампсией [100, 150, 181].

Таким образом, связь между РАРР-А и гестационной прибавкой веса действительно есть, но она очень слабая и, скорее всего, опосредованная. Уровни РАРР-А или β -ХГЧ в крови беременной женщины в I триместре не могут служить в качестве пороговых значений для определения вероятности развития патологического ГУМТ. Также анализ продемонстрировал наличие взаимосвязи биохимических маркеров с уровнем прегравидарного индекса массы тела женщины. Чем выше значение ИМТ пациентки, с которым она вступала в

беременность, тем ниже будут значения PAPP-A и β -ХГЧ в крови в I триместре беременности.

6.3 Витамин D и гестационное увеличение массы тела

Одним из результатов нашего исследования оказалось выявление крайне низкой обеспеченности беременных витамином D. Медиана 25(OH)D для когорты беременных женщин Смоленска составила 12,6 (8,5; 17,3) нг/мл при норме более 30 нг/мл. У 50,8% пациенток выборки выявлен дефицит витамина D, а на долю выраженного дефицита пришлось 33,2%. Недостаточность изучаемого микронутриента обнаружена у 13,7% участниц исследования. Оптимальных значений уровень кальцидиола в крови, в свою очередь, достиг только у 2,3% женщин.

По данным анализа, между уровнем 25-гидроксивитамина D в крови беременных и гестационным сроком выявлена обратная связь. По мере увеличения срока гестации концентрация 25(OH)D в организме женщины прогрессивно снижается. Отсутствие значимых различий между 1-ым и 2-ым триместрами ($p=0,339$), скорее всего, указывает на низкий темп снижения концентрации витамина D, которое становится очевидным лишь к 3-ему триместру.

Другим немаловажным фактором, изменяющим уровень витамина D в организме, является продолжительность инсоляции. Анализ концентрации кальцидиола в крови беременных по четырем сезонам года (зима, весна, лето, осень) продемонстрировал, что минимальное значение изучаемого микронутриента было зафиксировано весной, что статистически значимо отличалось от более высоких показателей, полученных летом ($p<0,001$) и осенью ($p<0,001$). Образцы крови, взятые летом, в свою очередь, продемонстрировали самую высокую насыщенность витамином D, и статистически значимо отличалась от более низких показателей для зимы ($p<0,001$) и весны ($p<0,001$). Концентрации 25(OH)D в крови беременных зимой и осенью также статистически

значимо различались ($p < 0,001$). Тем не менее, между зимними и весенними образцами ($p = 0,065$), а также летними и осенними ($p = 0,95$) статистически значимых отличий по уровню кальцидиола в крови выявить не удалось.

Полученные результаты продемонстрировали наличие 2 основных периодов с минимальной (зимне-весенней) и максимальной (летне-осенней) обеспеченностью витамином D ($p < 0,001$), что соответствует результатам отечественных и зарубежных исследований, посвященных сезонной динамике концентрации 25-гидроксивитамина D в зависимости от длительности солнечной экспозиции [25, 146]. В. Shao и соавторы в своем исследовании, посвященном оценке связи между концентрацией витамина D в крови беременной женщины и риском развития гестационного сахарного диабета, выделили те же периоды [145]. Более того, распространенность ГСД, ассоциированная с недостатком витамина D, по заключению авторов, была максимальной в зимне-весенний период.

Значения кальцидиола в крови у пациенток с недостаточным и нормальным прегравидарным весом были статистически значимо выше, чем среди женщин, вступавших в беременность с ожирением и избыточным весом ($p = 0,041$). Известно, что жировая ткань сокращает поступление эндогенно синтезированного витамина D в кровоток. В связи с этим избыточная масса тела сопровождается дефицитом витамина D, а снижение веса, напротив, повышает уровень данного микронутриента в организме [90, 132, 169]. Согласно исследованию F. Surjan и соавторов, концентрация витамина D в плазме крови у людей с нормальной массой тела значительно превышает аналогичный показатель у пациентов с ожирением [55].

Интересно отметить, что как прегравидарный ИМТ ($p = 0,04$), так и срок гестации ($p < 0,001$) с поправкой на значения друг друга статистически значимо связаны с уровнем кальцидиола в крови при беременности. Установлено, что прегравидарный ИМТ действительно является статистически значимым предиктором дефицита витамина D в гестационном периоде ($p = 0,01$), как и срок гестации ($p = 0,01$). При увеличении прегравидарного ИМТ на 1 кг/м^2 шанс

развития дефицита витамина D у беременной будет возрастать в 1,1 раза, а с увеличением срока гестации на 1 неделю – в 1,032 раза. Концентрация кальцидиола в крови от 1-го к 3-ему триместру уменьшается вне зависимости от исходного ИМТ ($p=0,003$), а снижение концентрации витамина D у пациенток с разным ИМТ происходило одинаковыми темпами ($p=0,196$).

Выявленные закономерности соответствуют данным современных научных публикаций о том, что беременность и ожирение изменяют концентрацию витамина D в организме женщины. В качестве примера следует привести результаты исследования 2021 года, посвященного изучению статуса витамина D и причинам дефицита данного микронутриента среди беременных женщин в Шанхае [176]. Распространенность дефицита витамина D у 953 обследованных здоровых беременных достигла 40,7%, из которых 31,8% вошли в группу женщин с тяжелым дефицитом. Недостаточность витамина D была выявлена у 25,1% пациенток, а оптимальных значений уровень витамина D достиг лишь у 2,4% беременных женщин. Факторами риска дефицита витамина D были определены паритет родов >2 , возраст женщины >30 лет, прегравидарное ожирение и избыточный вес матери, дислипидемия. Кроме того, было обнаружено, что при повышении уровня витамина D матери значительно снижался риск развития гестационного сахарного диабета, что важно для женщин с исходными нарушениями обмена веществ.

Аналогичные результаты были получены в научной работе 2023 года, проведенной в Тайване и включившей 1048 беременных женщин. В ходе корреляционного анализа была обнаружена положительная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и значением индекса массы тела пациентки на ранних сроках гестации ($p=0,036$). Подтверждает существование ассоциации между антропометрическими показателями беременной и обеспеченностью витамином D проспективное когортное исследование, проведенное в Норвегии [34]. А. Amberntsson и соавторы изучали особенности потребления витамина D, а также факторы риска дефицита данного микронутриента у беременных женщин. Низкое потребление витамина D

наблюдалось почти у 61% женщин из 2960 участниц исследования. По результатам анализа, уровень кальцидиола в крови был выше у женщин более старшей возрастной группы, с меньшим значением ИМТ, принимавших биодобавки с витамином D, а также в образцах крови, полученных летом. К существенному снижению концентрации 25(OH)D в плазме крови беременных приводило курение в гестационном периоде.

По сообщениям ученых, на обеспеченность витамином D в гестационном периоде могут влиять также паритет родов и возраст пациентки. На предварительном этапе расчеты в нашем исследовании продемонстрировали отсутствие статистически значимого влияния паритета родов на уровень 25(OH)D. С увеличением значения прегравидарного индекса массы тела и по мере увеличения срока беременности концентрация 25(OH)D в крови женщины прогрессивно снижалась. По результатам анализа, увеличение прегравидарного ИМТ на 1 кг/м^2 приведет к снижению 25-гидроксивитамина D в крови на $0,211 \text{ нг/мл}$. При увеличении же срока гестации на 1 неделю уровень кальцидиола снижается на $0,208 \text{ нг/мл}$. Возраст, напротив, имеет прямую связь с концентрацией витамина D по результатам расчетов. Соответственно, у пациенток более старшей возрастной группы концентрация витамина D будет выше. С пошаговым увеличением возраста на 1 год концентрация 25-гидроксивитамина D в период беременности будет увеличиваться на $0,272 \text{ нг/мл}$. Согласно результатам исследований, посвященных метаболическим нарушениям в гестационном периоде, между индексом массы тела и возрастом существует прямая ассоциация [20, 106]. Подтверждается наличие положительной связи и в настоящем анализе ($r_s=0,128$, 95% ДИ: $0,034-0,219$, $p=0,008$). Таким образом, полученные результаты несколько противоречивы: уровень 25-гидроксивитамина D имеет обратную связь с индексом массы тела женщины, но прямую с возрастом. 7,6% вариабельности уровня 25-гидроксивитамина D можно объяснить влиянием включенных предикторов. Оставшиеся 92,4% объясняются действием других параметров, не оценивавшихся в настоящей работе.

Таким образом, в исследовании по вопросам обеспеченности витамином D нами получены данные, аналогичные ранее описанным в литературе. Прежде всего, с увеличением срока гестации наблюдается прогрессивное снижение концентрации витамина D в организме беременной. Статус данного микронутриента зависит и от сезона года: в зимне-весенний период дефицит витамина D будет усугубляться. Также влиять на метаболизм изучаемого микронутриента в организме пациентки в гестационном периоде могут ее антропометрические показатели. В то же время нам не удалось подтвердить наличие взаимосвязи между концентрацией витамина D в крови беременной женщины и гестационной прибавкой веса, которая была установлена в отдельных научных публикациях [67, 133]. При этом не было обнаружено связи между значением ГУМТ и уровнем кальцидиола в крови как для общей когорты беременных, так и для каждого триместра по отдельности. Концентрация 25-гидроксивитамина D в крови беременной женщины не являлась статистически значимым предиктором ГУМТ даже с поправкой на сезон года ($p=0,488$) и прегравидарный индекс массы тела женщины ($p=0,321$). Отметим, что слабой стороной нашего исследования является попытка изучения указанных связей в условиях выявленной в исследовании крайне низкой обеспеченности женщин витамином D. В этой связи отсутствие ассоциации с ГУМТ, репортируемое в исследовании, скорее всего, не будет репрезентативным для генеральной совокупности беременных.

Понимание роли эндокринных факторов играет важное значение в изучении нарушений метаболических процессов при беременности, а также создает реальную возможность повлиять на процесс гестационного увеличения массы тела женщины и ассоциированные с его девиациями акушерские и перинатальные исходы. Полученные в исследовании результаты могут быть использованы в индивидуализации рекомендаций по модификации образа жизни и обследованию беременных с целью профилактики недостаточного и чрезмерного прироста массы тела в гестационном периоде, в разработке новых прогностических моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенным результатам работы, можно заключить, что эндокринные факторы играют немаловажную роль в гестационном увеличении массы тела. Гормоны щитовидной железы беременной женщины определенно влияют на ее вес в гестационном периоде. Проведенный анализ продемонстрировал, что среди эутиреоидных женщин с разным исходным индексом массы тела патологические девиации гравидарного прироста веса зависят от уровней свободного тироксина и трийодтиронина.

Уровень хорионического гонадотропина человека не продемонстрировал связи с увеличением веса беременной женщины. PAPP-A, измеренный на ранних сроках гестации, в свою очередь, имеет связь с гестационной прибавкой веса, однако довольно слабую, что указывает на опосредованность данной ассоциации. Важно отметить, что оба изучаемых параметра продемонстрировали отрицательную связь с прегравидарным весом беременной женщины. Однако, в качестве эффективных бинарных классификаторов для развития патологического увеличения массы тела при беременности данные плацентарные гликопротеины использовать не представляется возможным.

Уровень витамина D у беременных женщин в Смоленске прочно связан с прегравидарным ИМТ, сроком гестации, возрастом пациентки, а также подвержен сезонными колебаниям. В то же время между гестационной прибавкой веса и концентрацией кальцидиола в условиях низкой обеспеченности витамином D взаимосвязи не обнаружено. Полученные результаты подчеркивают важность решения проблемы дефицита витамина D у женщины еще на прегравидарном этапе. В перспективе необходимы исследования, посвященные изучению данного вопроса в когортах беременных женщин с разным уровнем насыщенности витамином D.

Дальнейшие исследования в рамках обозначенной темы позволят установить патогенетические механизмы гестационного увеличения массы тела, определяющегося не только дисбалансом поступающей и расходуемой энергии,

но и более тонкими механизмами эндокринной регуляции обменных процессов в период гестации. Практическим результатом научных разработок в этом направлении должна стать индивидуализация рекомендаций для профилактики и коррекции патологического гестационного увеличения веса и ассоциированных с ним осложнений беременности.

ВЫВОДЫ

1. Патологическое гестационное увеличение массы тела выявлено у 60,1% беременных с эутиреозом (у 44,9% - чрезмерное, у 15,2% – недостаточное). Чрезмерная прибавка массы тела ассоциирована с повышенным риском развития отеков беременных (ОР 1,58, ДИ: 1,4-1,79, $p < 0,001$), гестационной артериальной гипертензии (ОР=1,06, 95% ДИ: 1,02-1,1, $p = 0,002$) и макросомии плода (ОР 1,21, ДИ: 1,1-1,33, $p < 0,001$). Негативное влияние неадекватного увеличения массы тела в период беременности потенцируется более высокой исходной массой женщины.

2. Уровни тиреоидных гормонов и витамина D у пациенток с эутиреозом не модифицируют связь между патологической прибавкой веса и указанными осложнениями. В то же время уровень β -ХГЧ в первом триместре усиливает связь гестационного увеличения массы тела с гестационной артериальной гипертензией, а РАРР-А нивелирует его значение в предикции макросомии.

3. У женщин с эутиреозом гестационное увеличение массы тела имеет обратную связь с концентрацией свободного тироксина ($T_{4_{св}}$) и прямую связь с уровнем свободного трийодтиронина ($T_{3_{св}}$), тогда как для ТТГ значимой ассоциации с гестационной прибавкой веса не выявлено. Значения $T_{4_{св}} > 10,1$ пмоль/л во втором триместре беременности и $T_{3_{св}} \leq 4,9$ пмоль/л в третьем триместре ассоциированы с недостаточным гестационным увеличением массы тела; уровни $T_{4_{св}} \leq 10,29$ пмоль/л и $T_{3_{св}} > 4,18$ пмоль/л в третьем триместре беременности – с чрезмерным гестационным увеличением веса. Снижение уровня свободного тироксина в крови и повышение уровня свободного трийодтиронина ассоциированы с развитием гестационных гипертензивных расстройств у беременных с эутиреозом.

4. Выявлена критически низкая обеспеченность витамином D у беременных г. Смоленска: у 97,7% зарегистрированы дефицит или недостаточность. Уровень витамина D имеет сезонную динамику, обратную связь со сроком гестации, отмечены более низкие уровни 25-гидроксивитамина D ($25(OH)D$) в крови беременных с избытком веса и ожирением по сравнению с имеющими прегравидарный ИМТ < 25 кг/м². В условиях популяционного

дефицита не установлено значимого влияния витамина D на величину гестационного увеличения массы тела.

5. Уровень PAPP-A в первом триместре демонстрирует слабую положительную связь с абсолютной величиной гестационной прибавки массы тела, но не обладает достаточной предиктивной силой для самостоятельного прогноза её патологических отклонений. Концентрация β -ХГЧ в первом триместре не связана с гестационной прибавкой массы тела. Более высокие значения β -ХГЧ в I триместре ассоциированы с возникновением гестационной артериальной гипертензии, а при повышении концентрации PAPP-A возрастает вероятность макросомии плода.

6. Разработаны прогностические модели, позволяющие на основе уровней $T4_{св}$, $T3_{св}$, PAPP-A и прегравидарного ИМТ рассчитать индивидуальную величину ГУМТ и вероятность его чрезмерного увеличения у беременных с эутиреозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу акушеру-гинекологу для выявления групп риска по патологическому гестационному увеличению массы тела (ГУМТ) у беременных с эутиреозом рекомендуется использовать разработанные прогностические критерии:

- группа риска по недостаточному ГУМТ: $T_{4_{св}} > 10,1$ пмоль/л (II триместр), $T_{3_{св}} \leq 4,9$ пмоль/л (III триместр);
- группа риска по чрезмерному ГУМТ: прегравидарный ИМТ ≥ 25 кг/м², $T_{4_{св}} \leq 10,29$ пмоль/л (III триместр), $T_{3_{св}} > 4,18$ пмоль/л (III триместр).

2. Дополнительно для количественной оценки индивидуального значения ГУМТ целесообразно применять разработанные прогностические модели:

- расчет предполагаемой величины ГУМТ (кг):

$$Z = 3,424 - 0,724*[T_{4_{св}}] + 5,53*[T_{3_{св}}] + 0,72*[ИМТ] - 0,214*[T_{3_{св}}]*[ИМТ] - 1,275*[Паритет],$$

где [Паритет]: 0 – первородящие, 1 – повторнородящие;

- расчет вероятности развития чрезмерного ГУМТ:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

где $Z = -1,833 - 0,181*[T_{4_{св}}] + 0,43*[T_{3_{св}}] + 0,063*[ИМТ]$;

- прогноз ГУМТ (кг) по уровню $T_{4_{св}}$ и РАРР-А в I триместре:

$$Z = 14,405 - 0,288*[T_{4_{св}}] + 1,012*[РАРР-А].$$

Чувствительность 80,4% и специфичность 40,7% для точки отсечения по предсказанной вероятности = 0,372.

3. Всем беременным с эутиреозом при постановке на учёт и далее при каждом визите необходимо давать конкретные рекомендации по целевому диапазону ГУМТ с учётом прегравидарного ИМТ в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенткам из групп риска по патологическому ГУМТ, помимо стандартного консультирования, следует рекомендовать еженедельный самоконтроль веса и артериального давления

4. При выявлении чрезмерного ГУМТ, зарегистрированного в динамике на гравидограмме, с целью ранней диагностики макросомии плода и усиления

мотивации пациентки показано проведение дополнительного УЗИ с оценкой фетометрических показателей по перцентильным шкалам в 28-30 недель.

5. С учетом эпидемиологии региона, всем женщинам города Смоленска на этапе прегравидарной подготовки или в I триместре беременности показан скрининг уровня 25(OH)D в крови. При выявлении дефицита/недостаточности витамина D необходима коррекция колекальциферолом в дозах, утверждённых клиническими рекомендациями (до 4000 МЕ/сут в I триместре, на более поздних сроках – стандартными для общей популяции схемами). При отсутствии данных скрининга, с учётом эпидемиологии региона, рекомендована профилактическая дотация колекальциферола на протяжении всей беременности в дозе 800-2000 МЕ/сут.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
- АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
- АД – артериальное давление
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ГУМТ – гестационное увеличение массы тела
- ДИ – доверительный интервал
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
- ИМТ – индекс массы тела
- МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр
- ОГБУЗ – Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- РНФ – Российский научный фонд
- СГМУ – Смоленский государственный медицинский университет
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- Т₃_{св} – свободный трийодтиронин
- Т₄_{св} – свободный тироксин
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
- ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
- AUC – area under the curve
- ИОМ – Institute of Medicine

MoM – multiple of the median

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы

R^2 – коэффициент регрессии

ROC – receiver operating characteristic

r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

TFQI – thyroid feedback quantile-based index

VIF – коэффициент инфляции дисперсии

β -ХГЧ – β -субъединица хорионического гонадотропина человека

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов "Высокодозный витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога" / Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук, А.Ф. Веснина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, №2. – С. 103–116.
2. Вахрушина А.С. Морфологические особенности состояния плаценты у беременных с чрезмерным гестационным увеличением массы тела / А.С. Вахрушина, А.С. Кривенко, С.Д. Моисеевкова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – №1-2. – С. 6–12.
3. Вахрушина, А.С. Роль чрезмерной прибавки массы тела в формировании осложнений, определяющих тактику родоразрешения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Вахрушина Анна Сергеевна. – М., 2020. – 122 с.
4. Гибадуллина Я.Э. Обеспеченность витамином D и его возможное влияние на массу тела и ее изменение при беременности / Я.Э. Гибадуллина, В.Н. Покусаева, Н.В. Габор // XXIX Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы»: сборник тезисов. Москва. – 2023. – С. 31–32.
5. Гибадуллина Я.Э. Роль эндокринных факторов в генезе патологической прибавки веса у беременных / Я.Э. Гибадуллина, В.Н. Покусаева, Н.В. Габор // XXX Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы»: сборник тезисов. Москва. – 2024. – С. 53–54.
6. Гибадуллина Я.Э. Тиреоидный статус в I триместре как предиктор патологической прибавки веса при беременности / Я.Э. Гибадуллина, В.Н. Покусаева // XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя»: материалы форума. Красногорск, 28-30 сентября, 2022. – С. 18–19.
7. «Дефицит витамина D». Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. – 2021. – Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf

8. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, №2. – С. 77.
9. Захарова И.Н. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, №3. – С. 174–181.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». – 2023. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/288_2
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Гипотериоз». – 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531_4
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет». – 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/841_1
13. Пигарова Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Н.Н. Катамадзе [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, №4. – С. 4–12.
14. Платонова Н.М. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах России / Н.М. Платонова, А.А. Рыбакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, №6. – С. 81–87.
15. Покусаева В.Н. Витамин D при беременности: связь с прегравидарной массой тела и ее гестационным увеличением / В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина, Е.А. Трошина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 15–23.
16. Покусаева В.Н. Влияние тиреоидной дисфункции на патологическую гестационную прибавку веса / В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина, В.Н. Петрова // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т. 3, № 27. – С. 109–116.

17. Покусаева В.Н. Гестационное увеличение массы тела и тиреоидная функция: есть ли связь при эутиреозе? / В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина, А.С. Кривенко // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 20–27.

18. Покусаева, В.Н. Патологическое увеличение массы тела при беременности: патогенез, перинатальные, гравидарные и постгравидарные осложнения, профилактика: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Покусаева Вита Николаевна. – М., 2014. – 307 с.

19. Покусаева В.Н. Тиреоидный статус в 1 триместре как предиктор патологической прибавки веса при беременности / В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина // *IV Национальный конгресс с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии»:* сборник тезисов. Москва, 28-30 сентября, 2022. – С. 104–105.

20. Покусаева В.Н. Факторы риска патологического увеличения массы тела при беременности / В.Н. Покусаева, Н.К. Никифоровский [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – №4. – С. 19–24.

21. Покусаева К.Б. Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии / К.Б. Покусаева, А.С. Кривенко [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2020. – № 4. – С. 11–15.

22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». М.: 2012.

23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". М.: 2020.

24. Приказ Росстата от 31.12.2020 №876 (ред. От 20.12.2021) Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья.

Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма №32 (годовая), код формы по ОКУД 0609364). М.: 2021.

25. Суплотова Л.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №2. – С. 84–92.

26. Суплотова Л.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №10. – С. 1209–1216.

27. Терехина Н.А. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных / Н.А. Терехина, М.М. Падруль, Е.Л. Макарова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, №21. – С. 37–39.

28. Трошина Е.А. Ожирение у женщин / Е.А. Трошина, В.Н. Покусаева, Е.Н. Андреева [и др.] / под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 272 с.

29. Шалкина Л.А. Патологическая гестационная прибавка массы тела, антропометрические показатели новорожденных и течение раннего периода адаптации / Л.А. Шалкина, И.Л. Алимова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, №1. – С. 111–114.

30. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – №5(1). – С. 56–60.

31. Abbas W. Thyroid functions and insulin resistance in pregnant Sudanese women / W Abbas, A Elmugabil et al. // BMC Endocr Disord. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 200.

32. Abbas W. Thyroid hormones profile among obese pregnant Sudanese women / W. Abbas, I. Adam, DA. Rayis et al. // J Clin Transl Res. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 14–19.

33. Akgun N. Factors affecting pregnancy weight gain and relationships with maternal/fetal outcomes in Turkey / N. Akgun, H.L. Keskin, I. Ustuner et al. // *Saudi Med J.* – 2017. – Vol. 38, № 5. – P. 503–508.
34. Amberntsson A. Vitamin D intake and determinants of vitamin D status during pregnancy in The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study / A. Amberntsson, L. Bärebring, A. Winkvist et al. // *Front Nutr.* – 2023. – Vol. 10.
35. Amiri M. Relationship between vitamin D status in the first trimester of the pregnancy and gestational weight gain: a mediation analysis / M Amiri, M Rostami et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2022. – Vol. 305, № 2. – P. 495–504.
36. Andersen S.L. Maternal thyroid disease and adiposity in mother and child / S.L. Andersen, S. Andersen, Z. Liew et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2021. – Vol. 94, № 3. – P. 484–493.
37. Arbib N. First trimester thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome / N. Arbib, E. Hadar, O. Sneh-Arbib et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 18. – P. 2174–2178.
38. Benaim C. Vitamin D during pregnancy and its association with birth outcomes: a Brazilian cohort study / C Benaim, TRB Carrilho et al. // *Eur J Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 75, № 3. – P. 489–500.
39. Benhadi N. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death / N. Benhadi, W.M. Wiersinga, J.B. Reitsma et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 985–991.
40. Bennour I. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent Studies / I Bennour, N Haroun et al. // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. 2049.
41. Bi WG. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / WG Bi, A.M. Nuyt, H. Weiler et al. // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172, № 7. – P. 635–645.
42. Borna S. Correlation between PAPP-A serum levels in the first trimester of pregnancy with the occurrence of gestational diabetes, a multicenter cohort study / S

Borna, M Ashrafzadeh et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 847.

43. Borodina E. The pathogenic role of circulating Hashimoto's Thyroiditis-derived TPO-positive IgG on fetal loss in naive mice / E. Borodina, I. Katz, A. Antonelli et al. // *Am J Reprod Immunol*. – 2021 – Vol. 85, № 1. – e13331.

44. Bosdou JK. Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility / JK Bosdou, E Konstantinidou et al. // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1455.

45. Bouillon R. Calcifediol (25OH Vitamin D₃) Deficiency: A Risk Factor from Early to Old Age / R Bouillon, L Antonio, OR Olarte // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1168.

46. Carney LA. Thyroid disease in pregnancy / L.A. Carney, J.D. Quinlan, J.M. West // *Am Fam Physician*. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 273–278.

47. Casey B. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy / B. Casey, E.A. Thom, A.M. Peaceman et al. // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376 – P. 815–825.

48. Chaker L. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study / L. Chaker, S. Ligthart, TI. Korevaar et al. // *BMC Med*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 150.

49. Champion ML. Gestational Weight Gain: Update on Outcomes and Interventions / ML Champion, LM Harper // *Curr Diab Rep*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 11.

50. Chen L. M. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population / L.M. Chen, W.J. Du, J. Dai et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – e109364.

51. Chen XL. Study on weight gain in different stages of pregnancy and pregnancy outcomes / X.L. Chen, Y.Y. Peng, X.Q. Xu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2018. – Vol. 98, № 19. – P. 1493–1497.

52. Chien MC. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses / MC Chien, CY Huang et al. // *Nutr Diabetes*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 35.
53. Collares FM. Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain-The Generation R Study: A prospective cohort study / FM Collares, TIM Korevaar et al. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2017. – Vol. 87, № 6. – P. 799–806.
54. Cui J. Study on the Relationship and Predictive Value of First-Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Maternal Factors, and Biochemical Parameters in Gestational Diabetes Mellitus: A Large Case-Control Study in Southern China Mothers / J Cui, P Li, X Chen et al. // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2023. – Vol. 16. – P. 947–957.
55. Cyprian F. Immunomodulatory Effects of vitamin D in Pregnancy and Beyond / F. Cyprian, E. Lefkou, K. Varoudi, G. Girardi // *Front Immunol*. – 2019. – Vol.10. – P. 2739.
56. Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, Kloppenborg JT, Pedersen O, Hansen T, Holm JC. Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 8–16.
57. Dalmar A. Serum 25-Hydroxyvitamin D, calcium, and calcium-regulating hormones in preeclampsics and controls during first day postpartum / A. Dalmar, H. Raff, S.P. Chauhan et al. // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 48. – P. 287–292.
58. De Niet S. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation / S De Niet, M Coffiner, S Da Silva et al. // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 659.
59. De-Regil LM. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / LM De-Regil, C Palacios et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 1. – CD008873.
60. Dimitrov V. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β -Human Chorionic Gonadotrophin in Relation with Oxidative Stress in Obese Pregnant Women:

A Clinical Cross-Sectional Study / V Dimitrov, M Mikerova et al. // *Pathophysiology*. – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 502–513.

61. Dovnik A. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications / A. Dovnik, F. Mujezinovic // *Nutrients*. – 2018. – Vol.10, № 7. – P. 867.

62. Du FM. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity / FM Du, HY Kuang, BH Duan et al. // *J Int Med Res*. – 2019. – Vol. 47, № 7. – P. 3040–3049.

63. Eng L. Thyroid Function During Fetal and Neonatal Periods / L. Eng, L. Lam // *NeoReviews*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – e30–e36.

64. Eremkina AK. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes / AK Eremkina, NG Mokrysheva, EA Pigarova, SS Mirnaya // *Ter Arkh*. – 2018. – Vol. 90, № 10. – P. 115–127.

65. Fang K, He Y, Mu M, Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2021. – Vol. 34, № 7. – P. 1167–1173.

66. Fernando M. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health / M Fernando, SJ Ellery et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1489.

67. Figueiredo ACC. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort / ACC Figueiredo, TRB Carrilho, MA Batalha et al. // *Eur J Clin Nutr*. – 2020. – Vol. 74, № 1. – P. 126–134.

68. Froń A. Impact of Maternal Overweight and Obesity on Adipokines During Pregnancy and Lactation / A. Froń, P. Tomecka, M. Orczyk-Pawłowicz // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 19. – P. 9757

69. Gabaldón-Rodríguez I. Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) as a Predictor of Third Trimester Obesity: Insights from the CRIOBES Project / I Gabaldón-Rodríguez, C de Francisco-Montero et al. // *Pathophysiology*. – 2024. – Vol. 31, № 4. – P. 631–642.

70. Gaberšček S. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery / S. Gaberšček, K. Zaletel // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 697–706.
71. Gallo S. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis / S Gallo, JM McDermid, RI Al-Nimr et al. // *J Acad Nutr Diet.* – 2020. – Vol. 120, № 5. – P. 898–924.
72. Galván-Valencia O. Associations of salivary aldosterone levels during pregnancy with maternal blood pressure and birth weight-for-gestational age in a Mexico City birth cohort / O Galván-Valencia, AP Sanders, AC Ariza, et al. // *J Perinatol.* – 2024. – Vol. 44, № 5. – P. 643-649.
73. García-Solís P. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship / P García-Solís, OP García et al. // *Endokrynol Pol.* – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 292–303.
74. Geno KA. Evaluating thyroid function in pregnant women / KA Geno, RD Nerenz // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2022. – Vol. 59, № 7. – P. 460–479.
75. Gharibeh N. Maternal Vitamin D Status and Gestational Weight Gain as Correlates of Neonatal Bone Mass in Healthy Term Breastfed Young Infants from Montreal, Canada / N Gharibeh, M Razaghi et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4189.
76. Gilani S. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal-Fetal Outcomes: A Systematic Review / S Gilani, P Janssen et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2020. – Vol. 42, № 9. – P. 1129–1137.
77. Guo X. Prediction performance of serum placental growth factor (PLGF) human chorionic gonadotropin β (β -hCG) and PAPP-A levels in early pregnancy for pregnancy outcomes / X Guo, F Wang et al. // *Pak J Med Sci.* – 2022. – Vol. 38, № 7. – P. 1877–1882.
78. Guoju Li. Incidence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in Qingdao, China / Li Guoju, Wei Tao et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 636.

79. Hamlaoui ML, Ayachi A, Dekaken A, Gouri A. Relationship of metabolic syndrome and its components with thyroid dysfunction in Algerian patients // *Diabetes Metab Syndr.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 1–4.
80. Han L. Laboratory characteristics analysis of the efficacy of levothyroxine on subclinical hypothyroidism during pregnancy: a single-center retrospective study / L Han, Y Ma, Z Liang, D Chen // *Bioengineered.* – 2021. – Vol.12, № 1. – P. 4183–4190.
81. Hirooka-Nakama J. Optimal weight gain in obese and overweight pregnant Japanese women / J Hirooka-Nakama, K Enomoto, K Sakamaki et al. // *Endocr J.* – 2018. – Vol. 65, № 5. – P. 557–567.
82. Hojeij B. Periconceptional biomarkers for maternal obesity: a systematic review / B Hojeij, M Rousian et al. // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 139–175.
83. Honarjoo M. Role of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human-derived chorionic gonadotrophic hormone (free β -hCG) serum levels as a marker in predicting of Small for gestational age (SGA): A cohort study / M Honarjoo, E Zarean et al. // *J Res Med Sci.* – 2021. – Vol. 26. – P. 104.
84. Jamilian M. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes / M Jamilian, N Mirhosseini et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 107.
85. Jenabi E. The environmental risk factors associated with fetal macrosomia: An umbrella review / E Jenabi, AM Salehi et al. // *Pediatr Neonatol.* – 2024. – Vol. 65, № 3. – P. 217–221.
86. Jiang YX. Thyroid function of twin-pregnant women in early pregnancy / YX Jiang, WJ Sun, Y Zhang, Y Huang et al. // *Chin Med J (Engl).* – 2019. – Vol. 132, № 17. – P. 2033–2038.
87. Jung E. The etiology of preeclampsia / E Jung, R Romero, L Yeo, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № S2. – P. S844-S866.

88. Kantomaa T. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG levels and risk of SGA or LGA in women with and without GDM / T Kantomaa, M Väärasmäki et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2024 Sep. – Vol. 24, №1. – P. 580.
89. Kapustin RV. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? / RV Kapustin, TK Kascheeva et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 6. – P. 1113–1119.
90. Karampela I. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies / I. Karampela, A. Sakelliou, N. Vallianou et al. // *Curr Obes Rep*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 162–180.
91. Karras SN. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes / SN Karras, CL Wagner, VD Castracane // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 86. – P. 112–123.
92. Kawagoe F. Discovery of a Vitamin D Receptor-Silent Vitamin D Derivative That Impairs Sterol Regulatory Element-Binding Protein In Vivo / F Kawagoe, A Mendoza, Y Hayata et al. // *J Med Chem*. – 2021. – Vol. 64, № 9. – P. 5689–5709.
93. Khaing W. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / W. Khaing, S.A. Vallibhakara, V. Tantrakul et al. // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 10. – P. 1141.
94. Kianpour M. Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: A prospective population-based cohort study / M. Kianpour, A. Aminorroaya, M. Amini et al. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2019. – Vol. 91, № 1. – P. 163–169.
95. Kiely M.E. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go / M.E. Kiely, C.L. Wagner, D.E. Roth // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2020. – Vol. 201.
96. Korevaar T.I. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study / T.I. Korevaar, S. Schalekamp-

Timmermans, Y.B. de Rijke et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 4382–4390.

97. Krassas G. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues / G Krassas, SN Karras, N Pontikides N // *Hormones (Athens).* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 59–69.

98. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, Mateo-Gallego R, Casanovas JA, Guallar-Castillon P, Cenarro A, Civeira F. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 303–310.

99. Lacroix M. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus / M. Lacroix, M.C. Battista, M. Doyon et al. // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 609–616.

100. Lambert-Messerlian GM. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy / GM Lambert-Messerlian, HM Silver et al. // *J Soc Gynecol Investig.* – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 170–174.

101. Larque E. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy / E Larque, E Morales et al. // *Ann Nutr Metab.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 179–192.

102. Lebrun A. Timester-Specific and Total Gestational Weight Gain in Two Consecutive Pregnancies / A Lebrun, C Cloutier-Langevin et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 483–489.

103. Lee JJ, Pedley A, Marqusee E, Sutherland P, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS. Thyroid function and cardiovascular disease risk factors in euthyroid adults: a cross-sectional and longitudinal study // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2016. – Vol. 85, № 6. – P. 932–941.

104. Leng J. Higher thyroid-stimulating hormone levels in the first trimester are associated with gestational diabetes in a Chinese population / J Leng, W Li, L Wang, S Zhang, H Liu, W Li et al. // *Diabet Med.* – 2019. – Vol. 36, № 12. – P. 1679–1685.

105. Li C. The Clinical Value and Variation of Antithyroid Antibodies during Pregnancy / Li C, Zhou J, Huang Z, Pan X, Leung W, Chen L et al. // *Dis Markers*. – 2020.
106. Li G. Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China / G Li, T Wei, W Ni et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 636.
107. Li P. Effect of mildly elevated thyroid-stimulating hormone during the first trimester on adverse pregnancy outcomes / P Li, S Lin, L Li et al. // *BMC Endocr Disord*. – 2018 – Vol.18, № 1. – P. 64.
108. Li Y. [Association between the rates of maternal weight gain in different pregnancy periods and the pregnancy outcomes of 421 pregnant women in Shenzhen City, 2013] / Y Li, H Luo, Y Li, L Mao // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 2019. – Vol. 48, № 3. – P. 423–434.
109. Lin H. Reference values and the effect of clinical parameters on thyroid hormone levels during early pregnancy / H Lin, M Ye, Z Zhou et al. // *Biosci Rep*. – 2021. – Vol. 41, № 1. – BSR20202296.
110. Liu CC, Huang JP. Potential benefits of vitamin D supplementation on pregnancy // *J Formos Med Assoc*. – 2023. – Vol. 122, № 7. – P. 557-563.
111. Liu H. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study / H Liu, Z Shan, C Li et al. // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, № 11. – P. 1642–1649.
112. Liu J. Association between inadequate weight gain according to the institute of medicine 2009 guidelines and pregnancy outcomes in women with thyroid disorders / J Liu, X Xie, A García-Patterson et al. // *Arch Gynecol Obstet*. – 2024. – Vol. 310, № 2. – P. 961–969.
113. Liu YS. Higher Sensitivity to Thyroid Hormones May Be Linked to Maintaining the Healthy Metabolic Condition in People with Obesity: New Insight from NHANES / YS Liu, XC Liu et al. // *Obes Facts*. – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 497 – 506.
114. Luo LM. Maternal vitamin D levels correlate with fetal weight and bone metabolism during pregnancy: a materno-neonatal analysis of bone metabolism

parameters / LM Luo, N Wu et al. // *J Perinat Med.* – 2022. – Vol. 51, № 4. – P. 538–545.

115. Malihi Z. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial / Z Malihi, CMM Lawes, Z Wu et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 109, № 6. – P. 1578-1587.

116. Mansur JL. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children / JL Mansur, B Oliveri B et al. // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1900.

117. Mazer Zumaeta A. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both / Mazer Zumaeta A, A Wright et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56, № 3. – P. 408–415.

118. Medici M. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study / M. Medici, Y.B. de Rijke, R.P. Peeters et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 97. – P. 646–652.

119. Medici M. Thyroid function in pregnancy: what is normal? / M Medici, TI Korevaar et al. // *Clin Chem.* – 2015. – Vol. 61, № 5. – P. 704–13.

120. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study // *Horm Metab Res.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 192–200.

121. Mohamad Jafari R. Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A for Predicting Adverse Pregnancy Outcome / Jafari R Mohamad, S Masihi et al. // *Arch Iran Med.* – 2019. – Vol. 22, № 10. – P. 584–587.

122. Monari F. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study / F Monari, D Menichini et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021 Sep. – Vol. 21, № 1. – P. 654.

123. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 342. – P. 68–100.

124. Motamed B, Eftekhazadeh A, Hosseinpanah F, Tohidi M, Hasheminia M, Azizi F. The relation between changes in thyroid function and anthropometric indices during long-term follow-up of euthyroid subjects: the Tehran Thyroid Study (TTS) – *Eur J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 175, № 4. – P. 247–53.
125. Movahedi M. Evaluation of the Relationship between Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Pregnancy Outcomes / M Movahedi, S Khanjani et al. // *Adv Biomed Res.* – 2023. – Vol. 12. – P. 91.
126. Nema J. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia / J Nema, D Sundrani, S Joshi // *Hypertens Pregnancy.* – 2019. – Vol.38, № 4. – P. 201–207.
127. Nijsten K. Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine fail to predict the severity and clinical course of hyperemesis gravidarum: A prospective cohort study / K Nijsten, MH Koot et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 8. – P. 1419–1429.
128. Nogues P. Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta / P Nogues, E Dos Santos et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 106, № 4.
129. Okunogbe A. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries / A. Okunogbe, R. Nugent, G. Spencer et al. // *BMJ Glob Health.* – 2022. – Vol. 7, № 9. – e009773.
130. Ozdemir S. Prediction of Pregnancy Complications With Maternal Biochemical Markers Used in Down Syndrome Screening / S Ozdemir, O Sahin, Z Acar et al. // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 3. – e23115.
131. Palacios C. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / C Palacios, LL Kostiuk et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2024. – Vol. 7, № 7.
132. Park CY. Vitamin D and obesity / CY Park, SN Han // *Adv Food Nutr Res.* – 2024. – Vol. 109. – P. 221–247.
133. Perichart-Perera O. Vitamin D Deficiency, Excessive Gestational Weight Gain, and Oxidative Stress Predict Small for Gestational Age Newborns Using an

Artificial Neural Network Model / O Perichart-Perera, V Avila-Sosa, JM Solis-Paredes et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 574.

134. Phillips EA. Vitamin D Supplementation Improves Mitochondrial Function and Reduces Inflammation in Placentae of Obese Women / EA Phillips, N Hendricks et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13.

135. Pilz S. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data / S Pilz, A Zittermann, R Obeid et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 2241.

136. Pop V.J. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women / V.J. Pop, B. Biondi, H.A. Wijnen et al. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2013. – Vol. 79, № 4. – P. 577–583.

137. Puri C. PREgDICT: Early prediction of gestational weight gain for pregnancy care / C Puri, G Kooijman, F Masculo et al. // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2019. – P. 4274-4278.

138. Qiu X. Gestational weight gain and risk of postpartum depression: A meta-analysis of observational studies / X Qiu, S Zhang, J Yan // *Psychiatry Res*. – 2022. – Vol. 310.

139. Raets L. Higher Thyroid fT3-to-fT4 Ratio Is Associated with Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes / L Raets, C Minschart et al. // *J Clin Med*. – 2022. – Vol 11, № 17. – P. 5016.

140. Rahnama R. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies / R Rahnama, AR Mahmoudi, S Kazemnejad et al. // *Clin Exp Med*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 79–88.

141. Rodrigues CZ. Vitamin D insufficiency, excessive weight gain, and insulin resistance during pregnancy / CZ Rodrigues, MA Cardoso et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2022. – Vol. 32, № 9. – P. 2121–2128.

142. Safian S. Thyroid Dysfunction in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus / S Safian, F Esna-Ashari, S Borzouei // *Curr Diabetes Rev*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. 895–899.

143. Santos S. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts / S Santos, E Voerman, P Amiano et al. // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, № 8. – P. 984–995.

144. Sergeev IN. Vitamin D Status and Vitamin D-Dependent Apoptosis in Obesity // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1392.

145. Shao B. The interaction between prepregnancy BMI and gestational vitamin D deficiency on the risk of gestational diabetes mellitus subtypes with elevated fasting blood glucose / B Shao, M Mo et al. // *Clin Nutr*. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 2265–2273.

146. Shen Y. Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors / Y Shen, L Pu, S Si, X Xin, M Mo, B Shao et al. // *Clin Nutr*. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 1432–1439.

147. Silva JF. Thyroid hormones and female reproduction / JF Silva, NM Ocarino, R Serakides // *Biol Reprod*. – 2018. – Vol. 99, № 5. – P. 907–921.

148. Skogler J. Association between human chorionic gonadotropin (hCG) levels and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis / J Skogler, T Moberg et al. // *Pregnancy Hypertens*. – 2023. – Vol. 34. – P. 124–137.

149. Springer D. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening / D Springer, J Jiskra, Z Limanova et al. // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2017. – Vol. 54, № 2. – P. 102–116.

150. Sruthi RS. Early Trimester Maternal Serum β -hCG and PAPP-A Levels as Predictor of Hypertensive disorders of Pregnancy / RS Sruthi, P Sarita et al. // *J Obstet Gynaecol India*. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 231–235.

151. Su L. Gestational weight gain and mode of delivery by the class of obesity: A meta-analysis / L Su, Y Zhang, C Chen et al. // *Obes Rev*. – 2022. – Vol. 23, № 12. – e13509.

152. Sun Y. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated with Hyperuricemia, Obesity, and Cardiovascular Disease Risk in Subjects with Subclinical

Hypothyroidism / Y Sun, D Teng, L Zhao et al. // *Thyroid*. – 2022. – Vol. 32, № 4. – P. 376–384.

153. Sun Y. Inflammatory Indices in First Trimester as Predictors of Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes / Y Sun, C Shen, J Li, et al. // *Am J Reprod Immunol*. – 2025. – Vol. 93, № 4. – e70070.

154. Tehranian N. Association of serum ghrelin with weight gain during pregnancy in overweight and normal women / N Tehranian, M Hosseini et al. // *J Endocrinol Invest*. – 2019. – Vol. 42, № 7. – P. 809–813.

155. Teng W. Hypothyroidism in pregnancy / W Teng, Z Shan, K Patil-Sisodia, DS Cooper // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 228–237.

156. Trivett C. Adipose tissue function in healthy pregnancy, gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia / C Trivett, ZJ Lees, DJ Freeman // *Eur J Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 75, № 12. – P. 1745-1756.

157. Trouva A. Thyroid Status During Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome and the Effect of Metformin / A Trouva, M Alvarsson et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13.

158. Trumpff C. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal and pregnancy factors / C Trumpff, S Vandevijvere, R Moreno-Reyes et al. // *Nutr Res*. – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 975–981.

159. Tsibizova V. Can we improve the outcome of pregnancies with low serum PAPP-A in the first trimester? / V Tsibizova, B Al-Sannan et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2024. – Vol. 37, № 1.

160. Turrado Sánchez EM. Correlation Between PAPP-A Levels Determined During the First Trimester and Birth Weight at Full-Term / EM Turrado Sánchez, V De Miguel Sánchez, M Macía Cortiñas // *Reprod Sci*. – 2023. – Vol. 30, № 11. – P. 3235–3242.

161. Ushijima J. The Presence of Thyroid Peroxidase Antibody Is Associated with Lower Placental Weight in Maternal Thyroid Dysfunction / J Ushijima, S Furukawa, H Sameshima // *Tohoku J Exp Med*. – 2019. – Vol. 249, № 3. – P. 231–236.

162. Vats H. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis / H Vats, R Saxena, MP Sachdeva, GK Walia, V Gupta // *Obes Res Clin Pract.* – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 536–545.

163. Victor J Pop. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women / Victor J Pop, Bernadette Biondi et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2013. – Vol. 79, № 4. – P. 577–583.

164. Visser WE. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy / WE Visser, RP Peeters // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 34, № 4.

165. Vivanti AJ. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study / AJ Vivanti, I Monier, E Salakos et al. // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 49, № 8. – P. 1.

166. Vranić L. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? / L Vranić, I Mikolašević, S Milić // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 541.

167. Wagner CL. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates / CL. Wagner, C. Baggerly, S. McDonnell et al. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2016. – Vol. 155. – P. 245–251.

168. Waksmańska W. The differences in the consumption of proteins, fats and carbohydrates in the diet of pregnant women diagnosed with arterial hypertension or arterial hypertension and hypothyroidism / W. Waksmańska, R. Bobiński et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 29.

169. Walsh JS. Vitamin D in obesity / JS Walsh, S Bowles, AL Evans // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 389–394.

170. Wang G. The Diverse Upper Reference Limits of Serum Thyroid-Stimulating Hormone on the Same Platform for Pregnant Women in China / G Wang, G Zhang // *Lub Med.* – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 416–422.

171. Wang L. Association between gestational weight gain and pregnancy complications or adverse delivery outcomes in chinese han dichorionic twin

pregnancies: validation of the Institute of Medicine (IOM) 2009 Guidelines / L Wang, L Wen, Y Zheng et al. // *Med Sci Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 8342–8347.

172. Wolffenbuttel BHR. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study / BHR Wolffenbuttel, HJCM Wouters, SN Slagter et al. // *BMC Endocr Disord.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 65.

173. Wu Z. Association of impaired sensitivity to thyroid hormones with hyperuricemia through obesity in the euthyroid population / Z Wu, Y Jiang, P Li et al. // *J Transl Med.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 436.

174. Xu Q. The association of gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / Q Xu, Z Ge, Y Bi et al. // *Endocr Pract.* – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 1137–1150.

175. Yanachkova V. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and gestational diabetes mellitus / V Yanachkova, Z Kamenov // *Endokrynol Pol.* – 2021. – Vol. 72, № 3. – P. 226–231.

176. Yang C. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China / C Yang, W Jing, S Ge, W Sun // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 431.

177. Yang M. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / M Yang, X Shen, D Lu et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14.

178. Yin B. Maternal gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in non-diabetic women / B Yin, L Hu, K Wu et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 2023. – Vol. 43, № 2.

179. Zhang H. Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes / H Zhang, S Wang, L Tuo et al. // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 20. – P. 4230.

180. Zhang S. Free-Triiodothyronine to Free-Thyroxine Ratio Mediated the Effect of Prepregnancy Body Mass Index or Maternal Weight Gain During Early Pregnancy on Gestational Diabetes Mellitus / S Zhang, Y Wu, W Pan et al. // *Endocr Pract.* – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 398–404.

181. Zhang X. Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis / X Zhang, Z Huangfu et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12.

182. Zhang Y. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, H. Wang, X. Pan et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12, № 4. – e175708.

183. Zhang Y. The Impact of Thyroid Function and TPOAb in the First Trimester on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study in Peking / Y Zhang, W Sun, S Zhu // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol.105, № 3. – dgz167.

184. Zhang Z. Reference Intervals of Thyroid Hormones During Pregnancy Established by Three Statistical Methods / Z Zhang, J Zhang, X Yang // *Clin Lab*. – 2023. – Vol. 69, № 7.

185. Zhou B. Effect of Gestational Weight Gain on Associations Between Maternal Thyroid Hormones and Birth Outcomes / B Zhou, Y Chen et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 610.

186. Zhou X. Study on the changes in TSH, TPO-Ab and other indicators due to Vitamin D deficiency in Pregnant Women with subclinical hypothyroidism in the first trimester / X Zhou, B Li, C Wang, Z Li // *Pak J Med Sci*. – 2020. – Vol. 36, № 6. – P. 1313–1317.

187. Zuñiga LFF. Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit / LFF Zuñiga, YS Muñoz, MC Pustovrh // *Mol Reprod Dev*. – 2022. – Vol. 89, № 11. – P. 526 – 539.