

**ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი**

თ ა მ ა რ კ ე შ კ ო ვ ა

**ორსულთა სკრინინგის აქტუალობა ჰიპოთირეოზის
სუბკლინიკური ფორმის გამოსავლენად**

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად მედიცინაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

პროფესორი ელენე გიორგაძე



თბილისი 2015 წ.

სარჩემი

შემოკლებათა განმარტებები	4
შესავალი.....	5
თემის აქტუალობა.....	5
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.....	8
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.....	9
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	10
1.1 ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირება ორსულობის დროს.....	10
1.2 სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დეფინიცია	14
1.3 სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკა ორსულობის დროს.....	15
1.4 ახრთა სხვადასხვაობა ორსულ ქალებში უნივერსალური თირეოიდული სკრინინგის აუცილებლობის შესახებ.....	16
1.5 ექსპერტთა მოსაზრება სკრინინგის ჩატარების შესახებ	17
1.6 რას წარმოადგენს სკრინინგი?.....	20
1.7 რატომ უნდა ჩატარდეს ორსულთა უნივერსალური სკრინინგი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად?	21
1.8 წარმოადგენს თუ არა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ორსულობის დროს ჯანმრთელობის პრობლემას?.....	21
1.8.1 ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფართო გავრცელება.....	21

1.8.2	თირეოიდულ დისფუნქციასთან დაკავშირებული სამეანო გართულებები	22
1.8.3	ორსული დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავლენა ბავშვის გონებრივ განვითარებაზე	23
1.9	რამდენად ხელმისაწვდომია მარტივი და სანდო დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება ორსულობის დროს?	25
1.10	რამდენად ეფექტური, უსაფრთხო და იაფია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების მკურნალობა?	26
1.11	რამდენად ხარჯთეფექტურია უნივერსალური სკრინინგი?	29
თავი 2.	კვლევის მასალა და მეთოდები.	30
თავი 3.	საკუთარი კვლევის შედეგები.	42
თავი 5.	გამოკვლევის შედეგების განხილვა.	61
დასკვნები.		71
პრაქტიკული რეკომენდაციები.		72
გამოყენებული ლიტერატურა.		73
დანართი		89

შემოკლებათა განმარტებები

TSH/Thyroid-Stimulating Hormone - თირეოტროპული ჰორმონი (თტჰ)

FT4/ Free Thyroxine- თავისუფალი თიროქსინი (თთ)

სპ - სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი

ATA/The American Thyroid Association – ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაცია (ათა)

ES/ The Endocrine Society –ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოება (აეს)

ETA/The European Thyroid Association - ევროპის თირეოიდოლოგთა ასოციაცია (ეთა)

“case-finding”- მაღალი რისკის ჯგუფის გამოკვლევის სტრატეგია

NACB/National Academy of Clinical Biochemistry - აშშ-ის კლინიკური ბიოქიმიის ეროვნული აკადემია (კბეა)

IQ/Intelligence quotient - ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტი

mIU/L/ milli-international units per liter - საზომი ერთეული

სმი - სხეულის მასის ინდექსი

OR/ Odds Ratio - რისკების შეფარდება, რშ

CI/Confidence Interval -სანდობის ინტერვალი, სი

შესავალი

თემის აქტუალობა

უკანასკნელი 5 წელი გამოიჩინა კლინიკური რეკომენდაციების სიუხვით ორსულობის დროს თირეოიდული დისფუნქციის დიაგნოსტიკასთან და მართვასთან მიმართებაში. მიუხედავად იმისა, რომ 2011 წელს ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის ეგიდით გამოქვეყნდა ორსულებში თირეოიდული დისფუნქციებისა და მათ შორის, ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკების და მართვის გაიდლაინები, 2012 წელს ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოებამ, ხოლო 2014 წელს ევროპის თირეოიდოლოგთა ასოციაციამ გამოსცა საკუთარი გზამკვლევი ამავე თემასთან დაკავშირებით.

აღსანიშნავია, რომ სამივე გზამკვლევის შემუშავებაში ექსპერტები ევრდნობოდნენ ერთსა და იმავე კვლევების შედეგებს, მიუხედავად ამისა ამ მნიშვნელოვან საკითხთან დაკავშირებით კონსენსუსის მიღწევა ვერ მოხერხდა. გამოიკვეთა ორი პოზიცია: 1. უნივერსალური სკრინინგი; 2. მიზნობრივი სკრინინგი. უნივერსალური სკრინინგის მომხრეები მიუთითებენ ჰიპოთირეოზის (როგორც მანიფესტირებულის, ასევე სუბკლინიკურის) გავრცელების ზრდაზე ორსულობის დროს, მკურნალობის დაბალ ღირებულებაზე (ლევოთიროქსინი), ფართოდ ხელმისაწვდომ და იაფ სკრინინგის ტესტზე (თირეოტროპული ჰორმონის განსაზღვრა) და სკრინინგის სტრატეგიის - ხარჯთეფექტურობა. მიზნობრივი სკრინინგის მომხრეები კი რეკომენდაციას უწევენ მხოლოდ მაღალი რისკის ჯგუფის ორსული ქალების გამოკვლევას.

ასეთი გამახვილებული ყურადღება ამ საკითხის მიმართ და არსებული ურთიერთსაპირისპირო პოზიციები მიუთითებს პრობლემის აქტუალობაზე. უკანასკნელი განპირობებულია ბოლო 20 წლის განმავლობაში მოპოვებული ინფორმაციით ჰიპოთირეოზის უარყოფითი გავლენის შესახებ ორსულობის მიმდინარეობაზე, ნაყოფის მდგომარეობაზე და ბავშვის ნეიროკოგნიტიურ განვითარებაზე.

მაშინ როცა მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის როლი ამ საკითხთან დაკავშირებით ეჭვს არ ბადებს, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის კავშირი სამეანო გართულებებსა და ბავშვის ნეიროკოგნიტიური განვითარების შეფერხებასთან ნაკლებადაა გამოკვლეული; არსებული ინფორმაცია არის მწირი და ურთიერთსაპირისპირო. არ არის დადგენილი: სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს თირეოტროპული ჰორმონის ზედა ზღვარი, რომლის ზემოთ უარყოფითი სამეანო გამოსავლისა და ნაყოფის გართულებების სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება; ამცირებს თუ არა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ჩანაცვლებითი მკურნალობა დედისა და ნაყოფის გართულებების რისკს; იწვევს თუ არა დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ბავშვის ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტის დაქვეითებას.

თუკი გავითვალისწინებთ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელებას ორსულებში, რომელიც სხვადასხვა კვლევების მონაცემებით მერყეობს 2-3% -დან 35%-მდე, ნათელია პრობლემის მასშტაბი და მნიშვნელობა.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი **კვლევის მიზანია** – სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის უნივერსალური სკრინინგისა და კორექციის ეფექტურობის განსაზღვრა ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის მქონე ქალებში ორსულობისა და მშობიარობის მიმდინარეობის კლინიკური ანალიზისა და მათი ბავშვების ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტის გამოკვლევის საფუძველზე.

კვლევის ამოცანები:

კვლევის მიზნის განსახორციელებლად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. თტპ-ის გეოგრაფიული და ლაბორატორიული ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის შემუშავება ორსულ ქალებში;
2. უნივერსალური სკრინინგის ეფექტურობის შედარება მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიასთან;
3. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში ორსულობისა და მშობიარობის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების და ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიის ეფექტურობის შესწავლა;
4. ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების შეილების ინტელექტუალური განვითარების შესწავლა.

ნაშრომის მმცნიერული სიახლე

- პირველად საქართველოში, კერძოდ, აჭარაში შესწავლილია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება ორსულ ქალებში და დადგენილია უნივერსალური სკრინინგის უპირატესობა მაღალი რისკის ჯგუფის გამოკვლევის სტრატეგიასთან შედარებით;
- მოპოვებულია ახალი მონაცემები ორსულობის მიმდინარეობისა და მშობიარობის თავისებურების შესახებ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში.
- პირველად საქართველოში დადგენილია ასოციაცია ქალებში სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზსა და ბავშვის ინტელექტუალურ განვითარებას შორის;
- პირველად საქართველოში დადგენილია თირეოტროპული ჰორმონის ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული მაჩვენებლები ორსულ ქალებში გეოგრაფიული არეალის გათვალისწინებით.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- აღნიშნული კვლევა ხელს შეუწყობს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის თავისებურებების უფრო გადრმავებულ შესწავლას საქართველოს ორსულ პოპულაციაში;
- სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზისა და მასთან დაკავშირებული გართულებების უნივერსალური სკრინინგის შესახებ არსებული მონაცემები საშუალებას მოგვცემს მოხდეს თირეოიდული ფუნქციის დარღვევის დროული გამოვლინება და პრევენციული ღონისძიებების გატარება აღნიშნულ დაავადებებთან მიმართებაში;
- თირეოტროპული ჰორმონის გეოგრაფიული და ლაბორატორიული ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული მაჩვენებლების გამოყენება ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში ქალთა კონსულტაციის დაწესებულებების ექიმების მიერ, ხელს შეუწყობს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის სწორ და ადრეულ დიაგნოსტიკას და დროულ მედიკამენტურ კორექციას.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი გადმოცემულია ქართულ ენაზე, 96 ნაბეჭდ გვერდზე და შედგება შემდეგი თავებისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევის შედეგები, საკუთარი კვლევის შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, დანართი; ციტირებულია 187 გამოყენებული ლიტერატურის წყარო. სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 11 ცხრილს, 8 სურათს, 2 ჰისტოგრამას, 1 დიაგრამას, 3 გრაფიკს.

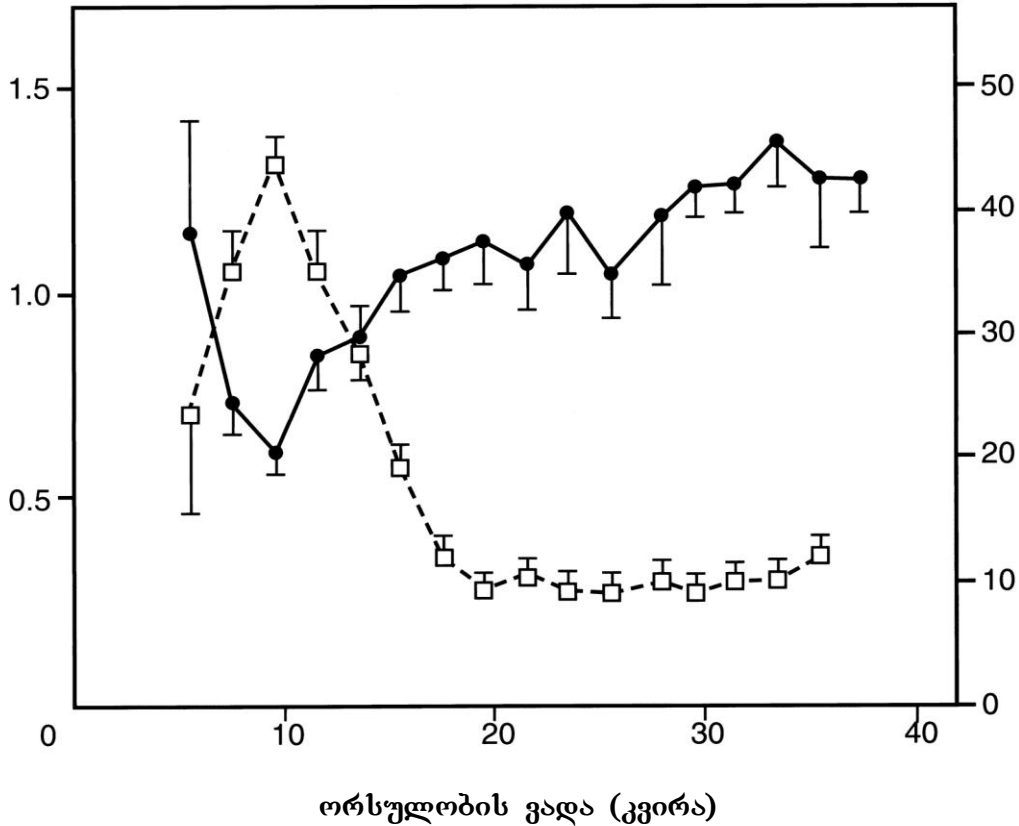
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირება ორსულობის დროს

ფიზიოლოგიური ორსულობის პირველივე კვირიდან იცვლება ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია. მასზე მოქმედებს მრავალი ფაქტორი, რომელთა უმრავლესობა პირდაპირი თუ არაპირდაპირი გზით ასტიმულირებს ფარისებრი ჯირკვალს. ძირითადად, ასეთ ცვლილებებს ადგილი აქვს ორსულობის პირველ ნახევარში. ეს არის პერიოდი, როდესაც ნაყოფის ფარისებრი ჯირკვალი ჯერ არ ფუნქციონირებს და ნაყოფის განვითარება დამოკიდებულია დედის თირეოიდულ ჰორმონებზე. საერთო ჯამში ფიზიოლოგიური ორსულობისას თირეოიდული ჰორმონების გამომუშავება იზრდება 30-50%-ით.

ორსულობის დროს (ძირითადად I ტრიმესტრში) ფარისებრი ჯირკვლის მძლავრ მასტიმულირებელ ფაქტორს წარმოადგენს ქორიონული გონადოტროპინი, რომელიც თავისი სტრუქტურით ძალიან ჰგავს თირეოტროპულ ჰორმონს (ერთნაირი α სუბერთეული, განსხვავებული β სუბერთეული) და მაღალი კონცენტრაციით ამჟღავნებს ამ უკანასკნელის მსგავს მოქმედებას, რაც თავის მხრივ თირეოიდული ჰორმონების სეკრეციის სტიმულაციას იწვევს (Hershman JM et al. 2004; Smits G, 2002; Glinoe D, 1993). თირეოიდული ჰორმონების სეკრეციის სტიმულაცია თრგუნავს თტჰ-ის გამოყოფას. ორსულობის I ტრიმესტრში ქორიონული გონადოტროპინი მნიშვნელოვნად მომატებულია, ხოლო თტჰ-ის დონე დაქვეითებული. შემდგომში ორსულობის ვადის ზრდასთან ერთად, ხდება ამ ჰორმონების სარკისებური ცვლილება და თტჰ ნორმას უახლოვდება.

სურათი 1. ორსულობის დროს თტპ-სა და ქორიონული გონადოტროპინის ურთიერთდამოკიდებულება (D. Glinoer-ის მიხედვით)



ორსულობის დროს იზრდება ესტროგენების სეკრეცია, რომელიც ღვიძლში თიროქსინის შემბოჭველი გლობულინის სეკრეციის მასტიმულირებელია (Glinoer D et al, 1977). გარდა ამისა, მატულობს თიროქსინის შემბოჭველი გლობულინის იმ ფრაქციის ხვედრითი წილი, რომელიც მდიდარია სიალის მუავის ნაშთით (Ain KB et al, 1987), რაც განაპირობებს ამ ცილის კლირენსის შემცირებას და მისი ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივებას (Ain KB et al, 1988). ორსულობის 18-20 კვირის ვადისათვის თიროქსინ-შემბოჭველი გლობულინის დონე ორმაგდება, რაც თავისუფალი თირეოიდული ჰორმონების დამატებით შეკავშირებას იწვევს. ამ უკანასკნელის დონის ტრანზიტორული დაქვეითება განაპირობებს თტპ-ით ფარისებრი ჯირკვლის სტიმულაციას

(Zigman JM et al. 2003). ამის გამო თავისუფალი თიროქსინი და თავისუფალი ტრიოდთირონინი ნორმის ფარგლებში რჩება, მაგრამ საერთო თიროქსინის და ტრიოდთირონინის დონე ყველა შემთხვევაში მატულობს ფიზიოლოგიური ნორმის ფარგლებში (Glinoeer D et al, 2004).

ორსულობის საწყის პერიოდში ადგილი აქვს თირკმელში სისხლის ნაკადის და გორგლოვანი ფილტრაციის გაძლიერებას, რის გამოც იზრდება იოდის ექსკრეცია. იოდის დაკარგვის გაძლიერება ორსული ქალის ფარისებრი ჯირკვლის დამატებითი სტიმულაციის ერთ-ერთი მიზეზი ხდება (Glinoeer D et al, 1997; Krassas GE et al, 2010). ორსულობის დროს იოდის მიმართ მოთხოვნილების გაზრდას განაპირობებს აგრეთვე დედის სისხლიდან ნაყოფის მიერ იოდის ათვისება.

პლაცენტა აქტიურ მონაწილეობას იღებს თირეოიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმში და დედიდან ნაყოფის ორგანიზმში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისა და იოდის ტრანსპორტში (Chan SY et al, 2009; Burns R et al, 2011; Li H et al, 2012). პლაცენტის შემადგენლობაშია ფერმენტ დეიოდინაზები, რომელთა შორის ყველაზე დიდი აქტივობით 5'-დეიოდინაზა (III ტიპის) ხასიათდება (Roti E et al, 1983). იგი დიდი რაოდენობით გვხვდება ამნიონურ სითხეში და უზრუნველყოფს დედის თიროქსინის დეიოდირებას რევერსიულ ტრიოდთირონინად. ამ გზით გამოთავისუფლებული იოდი ხვდება ნაყოფში და გამოიყენება თირეოიდული ჰორმონების სინთეზისათვის.

ყველა ზემოაღნიშნული ცვლილება ატარებს ფიზიოლოგიურ ხასიათს და უზრუნველყოფს ქალის ენდოკრინული სისტემის ადაპტაციას ორსულობის დროს, რაც უმრავლეს შემთხვევაში არ იწვევს არასასურველ შედეგებს როგორც დედის ჯანმრთელობის, ასევე ბავშვის განვითარების მხრივ. თუმცა ორსულებში, რომლებსაც შეხლუდული თირეოიდული რეზერვი ან იოდდეფიციტი აქვთ, შესაძლოა ამ ფიზიოლოგიურმა ცვლილებებმა გვიან ვადებზე გამოიწვიოს თირეოიდული ფუნქციის დაქვეითება, მიუხედავად

ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირებისა გესტაციის ადრეულ ვადაზე.

ამგვარად, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების თავისებურებებიდან გამომდინარე, ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად საჭიროა თირეოიდული ფუნქციის შეფასება ორსულობის ყველა ეტაპზე.

12 სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის განსაზღვრება

ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის (Stagnaro-Green et al, 2011), ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების (De Groot et al, 2012) და ამერიკის კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა ასოციაციის (Baskin et al, 2006) რეკომენდაციით, კლინიკურ პრაქტიკაში მიღებულია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის შეფასება თტჰ-ის დონით 2.5-დან 10 mIU/L-მდე, თავისუფალი თიროქსინის ნორმალური კონცენტრაციის ფონზე. ის შემთხვევები, როცა ორსულობის დროს თტჰ $>$ 10.0mIU/L განიხილება როგორც მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზი მიუხედავად თავისუფალი თიროქსინის დონისა.

მსოფლიოში, ძირითადად კი განვითარებად ქვეყნებში, ორსულობის დროს ჰიპოთირეოზის ყველაზე ხშირი მიზეზი არის იოდის ენდემური დეფიციტი. ხოლო, არაიოდდეფიციტურ რეგიონებში – ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი (Mandel SJ et al, 2004). სხვა მიზეზები მოიცავს პოსტოპერაციულ, რადიოაქტიური იოდით აბლაციის შემდგომ და ჰიპოფიზის დაავადებების დროს მეორადად განვითარებულ ჰიპოთირეოზს (Caturegli P et al, 2005).

13 სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკა ორსულობის დროს

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი არის ლაბორატორიულ და არა კლინიკურ სიმპტომოკომპლექსზე დაფუძნებული დიაგნოზი, ვინაიდან დაავადების სიმპტომები არასპეციფიურია და ხშირად დამახასიათებელია ნორმალურად მიმდინარე ორსულობისთვისაც (Canaris CJ et al, 2000).

ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკა ეფუძნება თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალის გამოყენებას, რომელიც განსხვავდება საერთო პოპულაციის რეფერენსული ინტერვალისაგან და ვარირებს ტრიმესტრების მიხედვით ერთსა და იმავე პაციენტშიც კი, რის გამოც რეკომენდებულია ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის გამოყენება (Moleti M 2008).

გამოქვეყნებული კვლევების (ძირითადად დასავლეთის ქვეყნებიდან) (Reid SM et al, 2013; Zigman JM et al, 2003; Roti E et al, 1981; Dafnis E et al, 1992) შედეგებზე დაყრდნობით, ასევე ამერიკის და ევროპის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის გზამკვლევით რეკომენდებულია შემდეგი რეფერენსული ინტერვალები: პირველი ტრიმესტრი – 0.1-2.5 mIU/L; მეორე ტრიმესტრი – 0.2-3.0 mIU/L; მესამე ტრიმესტრი – 0.3- 3.0 mIU/L. თუმცა, აღნიშნული რეფერენსული ინტერვალების გამოყენება მსოფლიო მასშტაბით ჯერ კიდევ დისკუსიის საგანს წარმოადგენს. სამი სხვადასხვა კვლევის (ჩინეთი: Soldin OP et al, 2007 და Yan YQ et al, 2011; ინდოეთი: Li C et al, 2014) შედეგად გამოვლინდა თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალის მნიშვნელოვნად მაღალი ზედა ზღვარი თითოეული ტრიმესტრისთვის საერთაშორისო ასოციაციების მიერ რეკომენდებულთან შედარებით. კერძოდ, Li et al. კვლევით თტჰ-ის პირველი ტრიმესტრის რეფერენსულმა ინტერვალმა ჩინურ პოპულაციაში შეადგინა 0.12-5.08 mIU/L. ამ პირობებში ზემოაღნიშნული გაიდლაინებით მოწოდებული 0.1-2.5 mIU/L რეფერენსული ინტერვალის მიხედვით ჩინელი ორსული ქალების 28%-ში აღინიშნებოდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი, ნაცვლად 4%-სა, ეთნოსპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის

გაუთვალისწინებლობის შემთხვევაში (Marhawa RK et al, 2008; Korevaar TI et al, 2013; Kahric-Janjic et al, 2007).

ამგვარად, ორსულობის დროს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების ფიზიოლოგიური ცვლილებების გათვალისწინებით ჰორმონალური ფონი უნდა შეფასდეს ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის გამოყენებით ლოკალურ მონაცემებზე დაყრდნობით, რათა გამოირიცხოს გეოგრაფიული ფაქტორი.

14 აზრთა სხვადასხვაობა ორსულ ქალებში უნივერსალური თირეოიდული სკრინინგის აუცილებლობის შესახებ

უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში დაგროვებულმა ინფორმაციამ გამოავლინა ასოციაცია ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევასა და უარყოფით სამეანო გამოსავალს შორის. ამავე პერიოდში კლინიციტებს შორის ჩამოყალიბდა კონცეფცია ორსულობის დროს დედის თირეოიდული ფუნქციის ადაპტაციურ ცვლილებებთან მიმართებაში (Glinoe D, 1997). უფრო მეტიც, შემდგომში, კვლევებით უფრო მტკიცედ დადგინდა იოდის დეფიციტის (მსუბუქი-საშუალო) გავლენა დედაზე, მშობიარობის გამოსავალზე და ნაყოფის განვითარებაზე (Morreale De Escobar G et al, 2004). ამასთანავე, ლაბორატორიული მედიცინის პროგრესმა (რომელმაც თირეოიდული ჰორმონების განსაზღვრის უფრო ზუსტი მეთოდების შემუშავების საშუალება მოგვცა), ეპიდემიოლოგიურ კვლევებთან ერთად განაპირობა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ნორმატიული დონეების განსაზღვრა ორსულობის სამივე ტრიმესტრისათვის. ბოლო წლების კვლევებმა აგრეთვე ნათელი მოჰფინა დედის სხვადასხვა სიმძიმის ჰიპოთირეოზის გავლენას ნაყოფზე და ბავშვის შემდგომ ნეიროკოგნიტიურ განვითარებაზე (Morreale de Escobar G et al, 2000).

ზემოაღნიშნულმა წარმოდგენამ ფარისებრი ჯირკვლის ფიზიოლოგიასა და პათოფიზიოლოგიაზე და თირეოიდული დისფუნქციის გავლენაზე ორსულობის მიმდინარეობასა და გამოსავალზე, სამედიცინო საზოგადოებაში გამოიწვია

დისკუსია ორსულობის დროს უნივერსალური სკრინინგის მიზანშეწონილობის შესახებ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად. აღნიშნულ დებატებზე გავლენას ახდენენ შემდეგი ფაქტორები: 1. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი, როგორც წესი, არ ხასიათდება კლინიკური სიმპტომოკომპლექსის გამოვლენით, შესაბამისად დიაგნოზის დასმა მხოლოდ ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე ხდება; 2. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი არის ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე ხშირი და გავრცელებული დისფუნქცია ორსულობის დროს; 3. ნებისმიერი გადაწყვეტილება ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სკრინინგის ჩატარების თაობაზე ორსულ ქალებში დაეფუძნება ნაყოფზე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის კლინიკურ გავლენაზე და შესაბამისი მკურნალობის პოტენციურ ეფექტურობაზე. 4. დედის ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია ორსულობის პერიოდში განიცდის ადაპტაციური ხასიათის მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს, თტპ-ის და თირეოიდული ჰორმონების კონცენტრაციის ცვლილებასთან ერთად, რის გამოც მოითხოვს კორექტულ ინტერპრეტაციას გესტაციური ვადის შესაბამისი ნორმატიული მონაცემების გამოყენებით, განსაკუთრებით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს.

უნივერსალური სკრინინგის ალტერნატივას წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის მაღალი რისკის მქონე ქალების სკრინინგის სტრატეგია.

1.5 ექსპერტთა მოსაზრება სკრინინგის ჩატარების შესახებ

დღეისათვის ორსულობის დროს თირეოიდული დისფუნქციის სკრინინგის ჩატარებასთან მიმართებაში ჩამოყალიბებულია ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო მიდგომა. ექსპერტთა შორის აზრთა სხვადასხვაობამ გამოიწვია ის რომ, უმრავლესობა მხარს უჭერს მხოლოდ მაღალი რისკის ჯგუფის გამოკვლევის სტრატეგიას, ხოლო უმცირესობა რეკომენდაციას უწევს უნივერსალურ სკრინინგს (De Groot L et al, 2012). მეან-გინეკოლოგთა ამერიკული კოლეჯი (Kilpatrick S et al, 2015), ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაცია (Stagnaro-Green A et al, 2011), კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა ამერიკის ასოციაცია (Garber JR 2012)

მხარს უჭერენ სელექტიური, და არა უნივერსალური სკრინინგის ჩატარებას და თავის პოზიციას ამყარებენ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულ ქალებში ლევოთიროქსინით მკურნალობის ეფექტურობის საკმარისი მტკიცებულებების არქონით (Lazarus JH 2005; Spong D et al, 2005). აღსანიშნავია, რომ სხვა სამეცნიერო საზოგადოებები (Haddow J, 2013; Brent G et al, 2007; Alexander EK, 2010), მათ შორის ესპანეთის ენდოკრინოლოგიისა და ნუტრიციოლოგიის საზოგადოება (Galofré Ferrater JC et al, 2009; Vila L et al, 2012; Tortosa et al, 2011) რეკომენდაციას უწევს უნივერსალურ სკრინინგს. ამ პოზიციასთან შესაბამისობაშია Stagnaro-Green et al, 2012, რომელიც თავის კვლევაში ამტკიცებს, რომ უნივერსალური სკრინინგი გამართლებულია არადიაგნოსტირებული (და შესაბამისად არანამკურნალები) ჰიპოთირეოზის შესაძლო უარყოფითი გავლენით დედაზე, ნაყოფზე და ბავშვის შემდგომ ნეიროკოგნიტიურ განვითარებაზე.

მხოლოდ მაღალი რისკის ჯგუფის ქალების სკრინინგი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად ბევრ უპასუხო კითხვასთანაა დაკავშირებული, კერძოდ, როგორ განისაზღვროს მაღალი რისკი, როგორ უნდა გამოვავლინოთ აღნიშნული დიაგნოზის მქონე ორსულები. მხოლოდ მაღალი რისკის ქალების გამოკვლევაზე ფოკუსირებით შესაძლოა არადიაგნოსტირებული აღმოჩნდეს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულების ერთი მესამედიდან—ორ მესამედამდე (Vaidya B et al, 2007). ბოლო გამოკითხვით, რომელიც ეხებოდა კლინიკურ პრაქტიკაში ფარისებრი ჯირკვლის სკრინინგის გამოყენებას და მოიცავდა ევროპის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის 605 წევრს (Vaidya B et al, 2012) დადგინდა, რომ რესპოდენტების 42% მხარს უჭერს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სკრინინგს ყველა ორსულში, 43%— მიზნობრივ სკრინინგს მხოლოდ რისკის ჯგუფში, ხოლო 17% საერთოდ არ ემხრობა სკრინინგის ჩატარების საჭიროებას. ამ გამოკითხვამ გამოავლინა ევროპის ენდოკრინოლოგებს შორის არსებული აზრთა სხვადასხვაობა. ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის 2011 წლის გზამკვლევის (ორსულობისა და მშობიარობის შემდგომ თირეოიდული დაავადებების დიაგნოსტირება და მართვა) საფუძველზე ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაცია (Stagnaro-Green A et al, 2012) რეკომენდაციას უწევს თირეოიდული დისფუნქციის სელექტიურ სკრინინგს ორსულ ქალებში შემდეგი

რისკ-ფაქტორებით: ანამნეზში თირეოიდული დისფუნქცია, ჩიყვი, თირეოიდული ანტისხეულების დადებითი ტიტრი, კისრის მიდამოს დასხივება ან ქირურგიული მკურნალობა; ასაკი>30 წელზე; თირეოიდული პათოლოგიით დატვირთული მემკვიდრეობითი ანამნეზი; ჰიპოთირეოზის კლინიკური ნიშნების ან სიმპტომების არსებობა; შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 ან ნებისმიერი სხვა აუტოიმუნური დაავადება; დატვირთული სამეანო ანამნეზი (შეწყვეტილი ორსულობა, ნაადრევი მშობიარობა, უნაყოფობა); მორბილული სიმსუქნე –სმი>40კგ/მ²; მსუბუქ ან საშუალო იოდდეფიციტური რეგიონის მოსახლეობა.

მიუხედავად იმისა, რომ ყველა აღნიშნულ მდგომარეობას შესაბამისი საფუძველი გააჩნია, მნიშვნელოვანია განისაზღვროს რისკის მქონე ორსულების რაოდენობა. უფრო მეტიც, აღსანიშნავია რომ პოპულაცია, რომელიც შესაძლოა შეფასდეს დაბალი რისკის ჯგუფად, ბოლო ათწლეულების განმავლობაში მცირდება. ასე მაგალითად, სიმსუქნესთან მიმართებაში მიმდინარე მდგომარეობა ბევრ ქვეყანაში (მათ შორის საქართველოშიც) სათანადო ყურადღებას იმსახურებს, რადგან სიმსუქნის სიხშირე ახალგაზრდებში (ასევე ორსულ ქალებში) განუხრელად იზრდება და აღწევს დაახლოებით 13% (World health organization data, 2011). უფრო მეტიც, ეკონომიკური კრიზისის და ხანგრძლივი პროფესიული კარიერის გამო, სულ უფრო მეტად გახშირდა პირველი და შემდგომი ორსულობები 30 წლის ასაკის ზემოთ. 30 წელზე მეტი ასაკი როგორც მაღალი რისკ ფაქტორი ჩართულია ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის 2011 და ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების 2012 წლის გზამკვლევში, თუმცა ზემოაღნიშნული საკითხი დებატების საგანს წარმოადგენდა გასულ წლებში (Potlukova E at al, 2012). მაგრამ მიუხედავად იმისა რომ ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა ჰიპოთირეოზის მზარდი სიხშირე ასაკის ზრდასთან ერთად, საგულისხმოა მისი გავრცელება 30 წლის ასაკის ქვემოთ და მიუხედავად მათი სიმცირისა ასეთი პოტენციური შემთხვევები საჭიროებს გამოვლენას (Yang H et al, 2014; Potlukova E et al, 2013).

უფრო მეტიც, რეპროდუქციული ასაკის ქალების პოპულაციაში მოწოდებული რისკ-ფაქტორების არითმეტიკულმა შეჯამებამ შესაძლოა მიგვიყვანოს

დასკვნამდე, რომ ქალების უმრავლესობა უნდა იყოს კლასიფიცირებული მაღალი რისკის მქონედ და არა რისკის-გარეშედ, რაც უნივერსალური სკრინინგის ჩატარების სასარგებლოდ მეტყველებს (Negro R et al, 2010; Vila L et al, 2014).

1.6 რას წარმოადგენს სკრინინგი?

სკრინინგი წარმოადგენს ჯანმრთელობის პრობლემის სისტემურ და აქტიურ კვლევას სპეციალური ტესტების გამოყენებით სავარაუდოდ ჯანმრთელ პოპულაციაში. სკრინინგის მიზანია დაავადების ადრეული გამოვლენა და შესაბამისი მკურნალობა როგორც ინდივიდუალურ, ასევე საზოგადოებრივ დონეზე (Wald, N J et al, 1999). დღეისათვის კლინიკურ ეპიდემიოლოგიაში მკაფიოდ არის ფორმულირებული სკრინინგის ორგანიზაციის მეცნიერული პრინციპები (Wilson JM et al, 1968; Bonita R et al, 2006).

არსებობს რიგი კრიტერიუმებისა, რომლებიც ამა თუ იმ დაავადების დროს სკრინინგის ჩატარების აუცილებლობაში გადაწყვეტია. სკრინინგის კრიტერიუმები შეიძლება დაჯგუფდეს სამ კატეგორიად: 1. დაავადება ან ჯანმრთელობის პრობლემა უნდა იყოს მნიშვნელოვანი, ფართოდ გავრცელებული და განსაზღვრული პრეკლინიკური სტადია ჰქონდეს; 2. სკრინინგის ტესტი უნდა იყოს მგრძობიარე და სპეციფიური, მარტივი და იაფი, უსაფრთხო, ხელმისაწვდომი და სანდო; ადვილად ჩასატარებელი და არ უნდა იწვევდეს დისკომფორტს; 3. უნდა არსებობდეს ჯანმრთელობის პრობლემის ხელმისაწვდომი, უსაფრთხო და ეფექტური მკურნალობა.

სკრინინგი არ უნდა ჩატარდეს, თუკი ადრეული მკურნალობა ეფექტური არ არის და არ ცვლის დაავადების ბუნებრივ მიმდინარეობას. სკრინინგი უნდა იყოს ხარჯთეფექტური იმისათვის, რომ გამართლებული იყოს მისი ჩატარება. დაავადების ადრეულმა გამოვლენამ უნდა მოახდინოს პოპულაციის ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება.

1.7 რატომ უნდა ჩატარდეს ორსულთა უნივერსალური სკრინინგი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად?

Alexander E et al, 2010 მიხედვით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ორსულებში აკმაყოფილებს ძირითად კრიტერიუმებს, რომლებიც მხედველობაში უნდა იქნეს მიღებული უნივერსალური სკრინინგის ჩატარების დროს – სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი საკმაოდ გავრცელებული დაავადებაა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, არსებობს სკრინინგული ტესტი რომელიც გამოირჩევა მაღალი მგრძნობელობით და სპეციფიურობით, მკურნალობა შედარებით მარტივია, მაღალეფექტური და არ არის ძვირი. Beaglehole et al (Kjellström T et al, 1993) მიერ მოწოდებული კრიტერიუმების მიხედვით Alexander-ის დებულებები შეიძლება შეფასდეს შემდეგ კითხვებზე პასუხის გაცემით: 1. წარმოადგენს თუ არა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ჯანმრთელობის პრობლემას ორსულობის დროს? 2. რამდენად ხელმისაწვდომია მარტივი და სანდო დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება ორსულობის დროს? 3. რამდენად ეფექტური, უსაფრთხო და იაფია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების მკურნალობა? 4. რამდენად ფასეფექტურია უნივერსალური სკრინინგი?

1.8 წარმოადგენს თუ არა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ჯანმრთელობის პრობლემას ორსულობის დროს?

1.8.1 ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფართო გავრცელება > სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელების შესახებ მონაცემები მწირია და განსხვავდება სხვადასხვა ქვეყნის მიხედვით. ეს განპირობებულია იმ გარემოებით, რომ თავდაპირველად კვლევებში იყენებდნენ არაორსული პოპულაციისთვის განკუთვნილ თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვარს (4-6mIU/L), ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის 2011 და ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების 2012 გზამკვლევით მოწოდებული რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვრის (2.5mIU/L) ნაცვლად (Andermann A et al, 2008; Allan WC et al, 2000).

მიუხედავად იმისა, რომ აშშ-ში ჩატარებული უკანასკნელი კვლევებით, სადაც გამოიყენებოდა თტკ ზედა რეფერენსული მაჩვენებელი 2,5mIU/L, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება შეადგენდა 2-3%-ს, მაშინ როცა 2012 წელს გამოქვეყნებულ დიდ კვლევაში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება აღწევდა 15.5% (2.75 mIU/L ზედა რეფერენსული ინტერვალის გამოყენებით) (Cleary-Goldman J et al, 2008; Krassas GE et al, 2010; (Casey BM 2005). აღნიშნულის მსგავსად, აშშ-ს ფარგლებს გარეთ ჩატარებული კვლევებით (Li C 2014) (Moreno-Reyes R et al, 2013; Sahu MT et al, 2010) რომელიც მოიცავდა სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფს, ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის 2011 და ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების 2012 გზამკვლევის რეკომენდაციების გათვალისწინებით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება აღემატებოდა 15%-ს. ერთსა და იმავე ქვეყანაში სხვადასხვა ეთნიკური ჯგუფის პოპულაციაში ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელების დიდი ვარიაბელობა (Korevaar TI et al, 2013), რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს იოდის განსხვავებული მოხმარებით, აუტოიმუნური თირეოიდული დაავადების სხვადასხვა გავრცელებით, გენეტიკური წინასწარგანწყობით და გარემო ფაქტორების ზემოქმედებით (Vaidya B et al, 2007; Männistö T et al, 2009; Blatt AJ et al, 2012). ზემოაღნიშნული მონაცემების გათვალისწინებით ATA 2011 და ES 2012 რეკომენდაციას უწევს ორსულობის დროს გეოგრაფიული ტრიმესტრ – სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალების შემუშავებას.

1.8.2 ჰიპოთირეოზთან დაკავშირებული სამეანო გართულებები > მიუხედავად ჰიპოთირეოზისა და ფერტილობის პრობლემის მჭიდრო ასოციაციისა, ბოლო კვლევებმა აჩვენა რომ ჰიპოთირეოზი არ წარმოადგენს ჩასახვის ხელშემშლელ ფაქტორს (Poppe K et al, 2008; Trokoudes KM et al, 2006). მანიფესტირებული თუ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების დიდ პროცენტში ორსულობა დგება ლევოთიროქსინით მკურნალობის მიუხედავად (Abalovich M et al, 2007). შეწყვეტილი ორსულობა და მკვდრადშობადობა მჭიდროდ ასოცირებულია

თირეოიდულ დისფუნქციასთან, ასევე ენდომეტრიოზი, საკვერცხის დისფუნქცია უპირატესად აუტონტისხეულების მქონე ქალებში (Pope K et al, 2008). In vitro განაყოფიერების წარმატება შემცირებულია ქალებში თტპ-ის მაღალი მაჩვენებლით (Negro R et al, 2007). ნაყოფის სიკვდილიანობის რისკი იზრდება გესტაციის 30 კვირის შემოთ, მაშინ როცა თტპ-ის მაჩვენებელი აღემატება 6 mIU/L (Allan WC et al, 2000). ზოგადად, მანიფესტირებული თუ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში იზრდება შეწყვეტილი ორსულობის რისკი (Abalovich M et al, 2002; Davis LE et al, 1988; De Vivo A et al, 2010). ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხება ასევე დადებით კორელაციურ კავშირშია დედის ჰიპოთირეოზის სიმძიმესთან (Alvarez-Pedrerol M et al, 2009). ორსულობის დროს ჰიპერტენზია დაკავშირებულია თტპ-ის კონცენტრაციასა და ენდოთელიუმთან (Wolfberg AJ et al, 2005; Buimer M et al, 2005; Leung AS et al, 1993). პლაცენტის აცლა 3-ჯერ უფრო ხშირია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს (Casey BM et al, 2005). ნაადრევი მშობიარობა ასევე მჭიდროდ არის დაკავშირებული დედის მანიფესტირებულ თუ სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზთან (Stagnaro-Green A et al, 2005; Cleary Goldman et al, 2008). ბოლო სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულებში გართულებების მაღალი რისკი, განსაკუთრებით პრეეკლამფსია, პერინატალური სიკვდილობა, ჩვეული აბორტი (van der Boogard E et al, 2011).

1.8.3 ორსულობის დროს დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავლენა ბავშვის გონებრივ განვითარებაზე ორსულობის როგორც ადრეულ, ასევე გვიან ვადაზე აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ადექვატური მიწოდება ბავშვის ნეიროკოგნიტიური განვითარებისათვის (Morreale de Escobar et al, 2000; Patel et al, 2011). ორსულობის პირველ ნახევარში განვითარებადი ნაყოფი მთლიანად დამოკიდებულია დედის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონალურ სტატუსზე. ვინაიდან ნაყოფის ფარისებრი ჯირკვალი არ ფუნქციონირებს ორსულობის მეორე ტრიმესტრამდე (Choufoer JC et al, 1965; Gilbert R et al, 2012). აქვე აღსანიშნავია, რომ ნაყოფის ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების დაწყების

შემდეგაც ნაყოფი გარკვეულწილად დამოკიდებულია დედის თირეოიდულ ჰორმონებზე (de Escobar et al, 2004.). თირეოიდული ჰორმონები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს ნეიროგანვითარების პროცესში, როგორცაა ნეიროგენეზი, უჯრედების მიგრაცია, სინაპტოგენეზი და ნეირონული და გლიის უჯრედების დიფერენციაცია (Morreale de Escobar G et al, 2000; Bernal J et al, 2003; Obregon M et al, 2004). ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტში თირეოიდული ჰორმონების დეფიციტი ორსულობის ადრეულ ვადაზე გავლენას ახდენს ნერვულ პროლიფერაციაზე (Morreale de Escobar G et al, 2000). უფრო მეტიც, ტვინის პრენატალური განვითარების მგრძობიარე ეტაპზე ექსპერიმენტში გამოწვეული თირეოიდული ჰორმონების დეფიციტი ასევე ამცირებს უჯრედების რაოდენობას, სინაპტოგენეზს და დენდრიტულ არბორიზაციას და ცვლის უჯრედების მიგრაციას ნეოკორტექსში და ჰიპოკამპში (Gilbert M et al, 2012; Berbel P et al, 2001; Lavado-Autric R et al, 2003; Auso E et al, 2004.). თირეოიდული ჰორმონები არეგულირებენ ნეირონების, ოლიგოდენდროციტების, ასტროციტების და მიკროგლიის დიფერენციაციას (Bernal J et al, 2003; Munoz A et al, 1997; Gharami K et al, 2000; Lima FR et al, 2001). თირეოიდული ჰორმონების დეფიციტს შეუძლია შეცვალოს მიელინიზაციის პროცესები, რაც შესაძლოა შემდგომში გახდეს ბავშვის ნეიროკოგნიტიური განვითარების დარღვევის მიზეზი (Bernal J et al, 2003; Obregon MJ et al, 2004; Haddow JE et al, 1999).

Haddow JE et al, 1999 წელს აღწერეს ორსულობის დროს არადიაგნოსტირებული ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების 9 წლის ბავშვებში ნეიროფსიქოლოგიური ტესტების (ინტელექტი, ყურადღება, მეტყველება, კითხვა, სკოლაში მოსწრება, მოტორული აქტივობა) დაბალი შედეგები. სხვა კვლევების შედეგად ასევე გამოვლინდა ასოციაცია დედის სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზსა და მათი ბავშვების ინტელექტუალური და მოტორული ტესტების დაბალ შედეგებს შორის (Li Y et al, 2010). ასევე აღწერილია ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვებში თტპ-ის კონცენტრაციის კონკორდანტული ცვლილებები – ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვებში აღინიშნებოდა თტპ-ის მნიშვნელოვნად მაღალი დონე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

19 რამდენად ხელმისაწვდომია მარტივი და სანდო დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება ორსულობის დროს?

ბუნებრივია, ყველა ქალი უპირატესობას მიანიჭებს იმ სკრინინგის ჩატარებას რომელიც საშუალებას მისცემს გამოავლინოს ნებისმიერი დარღვევა, რომელმაც შესაძლოა პოტენციურად უარყოფითი გავლენა იქონიოს მისი ბავშვის ჯანმრთელობაზე.

თირეოიდული ფუნქციის განსაზღვრა ორსულობის დროს საჭიროებს მხოლოდ სისხლის ანალიზს, რაც შესაძლოა ჩატარდეს ბევრ სხვა ლაბორატორიულ კვლევასთან ერთად გინეკოლოგთან გეგმიური ვიზიტის დროს. საოცარია, მაგრამ ორსულობის დროს ჩატარებული რუტინული ანალიზების უმრავლესობა ეხება თირეოიდულ დისფუნქციასთან შედარებით ბევრად უფრო ნაკლებად გავრცელებულ სამედიცინო პრობლემებს, მაგრამ მიუხედავად ამისა ჩართულია რუტინულ კვლევაში მრავალი წლის წინ და ზოგიერთი მათგანი დღემდე ტარდება ინერციით (Henn W, 2000; Kooij L et al, 2009).

თტჰ თირეოიდული დისფუნქციის ყველაზე მგრძობიარე მარკერია ორსულობის დროს (Tortosa F, 2011; Glinoe D et al, 2010), მიუხედავად იმისა, რომ ქორიონული გონადოტროპინი მნიშვნელოვნად მოქმედებს მის კონცენტრაციაზე, განსაკუთრებით პირველ ტრიმესტრში და იწვევს მოციროკულირე თტჰ-ის დონის დაქვეითებას.

ორსულობის დროს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი ცვალებადობის გათვალისწინებით (Glinoe D, 1993) ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციამ გამოსცა რეკომენდაცია, რომლის მიხედვით რეფერენსული ინტერვალები უნდა შემუშავდეს არა მარტო თითოეული ტრიმესტრისათვის, არამედ ყველა გეოგრაფიული რეგიონისთვის ცალ-ცალკე (Haddow JE et al, 2005) და განსაზღვრის სხვადასხვა მეთოდებს შორის შესაძლო ვარიანტების გათვალისწინებით.

ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის უკანასკნელი გზამკვლევის რეკომენდაციის შესაბამისად ლოკალური რეფერენსული ინტერვალის არარსებობის შემთხვევაში, ტტპ-ის ზედა რეფერენსული ინტერვალის პირველ ტრიმესტრში უნდა შეადგენდეს 2,5 mIU/L, ხოლო მეორე და მესამე ტრიმესტრებში – 3.0 mIU/L.

1.10 რამდენად ეფექტური, უსაფრთხო და იაფია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების მკურნალობა?

დედის თირეოიდული დისფუნქციის უნივერსალური პრენატალური დიაგნოსტიკების მიზანს წარმოადგენს ნაყოფის განვითარების გადამწყვეტ ეტაპზე დროული თერაპიული ჩარევა. ამ თვალსაზრისით უნივერსალური სკრინინგის ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზანია ორსულობის შესაბამის ტრიმესტრში შეუქცევადი მოვლენების პრევენცია და იოდით და თიროქსინით აღექვატური რაოდენობით უზრუნველყოფა, რათა შეიქმნას ოპტიმალური პირობები ნაყოფის ტვინის განვითარებისათვის (Dosiou C et al, 2008; Thung SF et al, 2008; Velasco I, 2005). Berbel et al, 2009 აჩვენებს, რომ იოდის პრეპარატებით დროული პრევენცია განაპირობებს თიროქსინის კონცენტრაციის ნორმალიზებას ორსულებში და ამავე ქალების ბავშვების ფსიქომორტორული ტესტების გაუმჯობესებულ შედეგებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ეჭვგარეშეა მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის მკურნალობის ეფექტურობა ლევოთიროქსინით (Haddow JE et al, 1999; Vissenberg R 2012), სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის შემთხვევაში დღემდე არ არსებობს მაღალი სარწმუნოების მქონე მონაცემები, როგორც ეს ნაჩვენებია კოსრეინის მონაცემთა ბაზის უკანასკნელ მიმოხილვაში (Reid SM et al, 2013). ამ მიმოხილვით ავტორებმა დაასკვნეს, რომ დღეისათვის არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულებები, რომლებიც სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მკურნალობის სასარგებლოდ მეტყველებს. აქედან გამომდინარე რთულია უნივერსალური სკრინინგის რეკომენდირება ორსული ქალების პოპულაციაში სუბკლინიკური

ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად. მართლაც, ბოლო მიმოხილვამ დაამტკიცა, რომ სკრინინგის მნიშვნელობას წარმოადგენს მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის მკურნალობა, და არა მსუბუქი თირეოიდული დისფუნქციის კორექცია და ის რომ მცირე თირეოიდული დისფუნქციის ასოციაცია ორსულობის გართულებებთან შესაძლოა მივაკუთვნოთ შემედგენელ ფაქტორებს, და არა ჰორმონალურ ცვლილებებს (Laurberg P et al, 2012). სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ყველა ორსული ქალის მკურნალობის მომხრეები აღნიშნავენ, რომ ვინაიდან სათანადო დოზით დანიშნულ ლევოთიროქსინს არ აქვს გვერდითი ეფექტები, ყველა ორსულ ქალს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით უნდა ჩაუტარდეს ჩანაცვლებითი თერაპია, იმისათვის რომ პოტენციურად შემცირდეს სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული ორსულობის სხვადასხვა გართულებები. სხვა მხრივ, პარადოქსულია რომ პრეგესტაციური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების მკურნალობის მიზანს კონსერვისის შესაბამისად წარმოადგენს TSH-ის სამიზნე მაჩვენებლები ≤ 2.5 mIU/L (Stagnaro-Green A et al, 2011). მაშინ როცა ანალოგიური რეკომენდაციები არ ვრცელდება სკრინინგის პროგრამის შედეგად ორსულობის დასაწყისში ან მსვლელობაში დადგენილი თტჰ >2.5 mIU/L შემთხვევაში. როგორც ვხედავთ, პრეგესტაციური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალები უფრო “იღბლიანები” აღმოჩნდებიან, რადგანაც მათი ნაყოფი მიიღებს საკმარის თიროქსინს, მაშინ როცა აღნიშნულს ადგილი არ ექნება დაუდგენელი პრეგესტაციური ჰიპოთირეოზისა და ორსულობის მსვლელობაში თტჰ >2.5 მქონე ქალებში (Negro R et al, 2006).

ანტენატალური თირეოიდული სკრინინგის (CATS I, Lazarus J et al, 2012) და ბავშვების კოგნიტიური ფუნქციის კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ლევოთიროქსინით მკურნალობას არ აქვს უპირატესობა მათი შვილების კოგნიტიური ფუნქციის მდგომარეობის თვალსაზრისით არანამკურნალევ დედებთან შედარებით. უდავოდ, ეს კვლევა მნიშვნელოვანია, მაგრამ ბადებს რამდენიმე კითხვას მის შედეგებთან მიმართებაში, როგორც ეს აღნიშნა Negro R, 2012: 1. ლევოთიროქსინით მკურნალობა დაიწყო ორსულობის მეორე ტრიმესტრში, როდესაც ნაყოფის ნერვული სისტემის განვითარება უკვე დასრულებულია;

მაშასადამე ამ კვლევებიდან გამომდინარეობს, რომ მკურნალობა რომელიც იწყება ორსულობის 12 კვირის შემდეგ, არ იწვევს ბავშვის ნეიროფსიქოლოგიური განვითარების გაუმჯობესებას, მაგრამ არ გამორიცხავს ამას თუკი მკურნალობა დაწყებულია ადრეულად პირველ ტრიმესტრში. 2. კვლევაში არ არსებობდა საკონტროლო ჯგუფი (ეუთირეოიდულ მდგომარეობაში მყოფი დედების ჯგუფი). Haddow et al, 1999 აჩვენებს მნიშვნელოვანი განსხვავებები, როდესაც კვლევის დიზაინში გათვალისწინებული იყო საკონტროლო ჯგუფი. აღნიშნული შედეგების შეუძლებლობის შემთხვევაში ისმება კითხვა - შესაძლოა თუ არა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის დაგვიანებამ განაპირობოს ჰიპოთირეოზის მქონე დედების შვილების გარკვეული ხარისხის ნეიროფსიქოლოგიური უკმარისობა, ვინაიდან შესწავლილი ბავშვების 12-14%-ში IQ <85. 3. აღსანიშნავია სამეანო პრობლემატიკა, რომელიც არ იყო შესწავლილი კვლევაში, თუმცა საინტერესო იქნებოდა ამ საკითხის გაანალიზება. ამ თვალსაზრისით სხვა ავტორების მიერ (Negro R et al, 2010; Lazarus JH et al, 2012) გამოვლინდა ნამკურნალებ ქალებში სამეანო გართულებების შემცირება.

დღეისათვის მიმდინარეობს რამდენიმე კვლევა, რომელიც მიმართულია ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად. ბავშვის ჯანმრთელობისა და ადამიანის განვითარების ეროვნული ინსტიტუტის (აშშ) დაფინანსების ფარგლებში მიმდინარე დიდი პროსპექტული რანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევა ახდენს გესტაციის 20 კვირამდე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ან ჰიპოთირექსინემიის მქონე ორსული ქალების სკრინინგს, ასევე მშობიარობამდე ლევოთიროქსინით ან პლაცენტითი ჩანაცვლებითი მკურნალობის რანდომიზაციას. 5 წლის ასაკამდე ბავშვებს ყოველწლიურად ჩაუტარდებათ ნეიროკოგნიტიური განვითარების შემოწმება, რათა განისაზღვროს ლევოთიროქსინით მკურნალობის ეფექტურობა ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტის გაუმჯობესებაში.

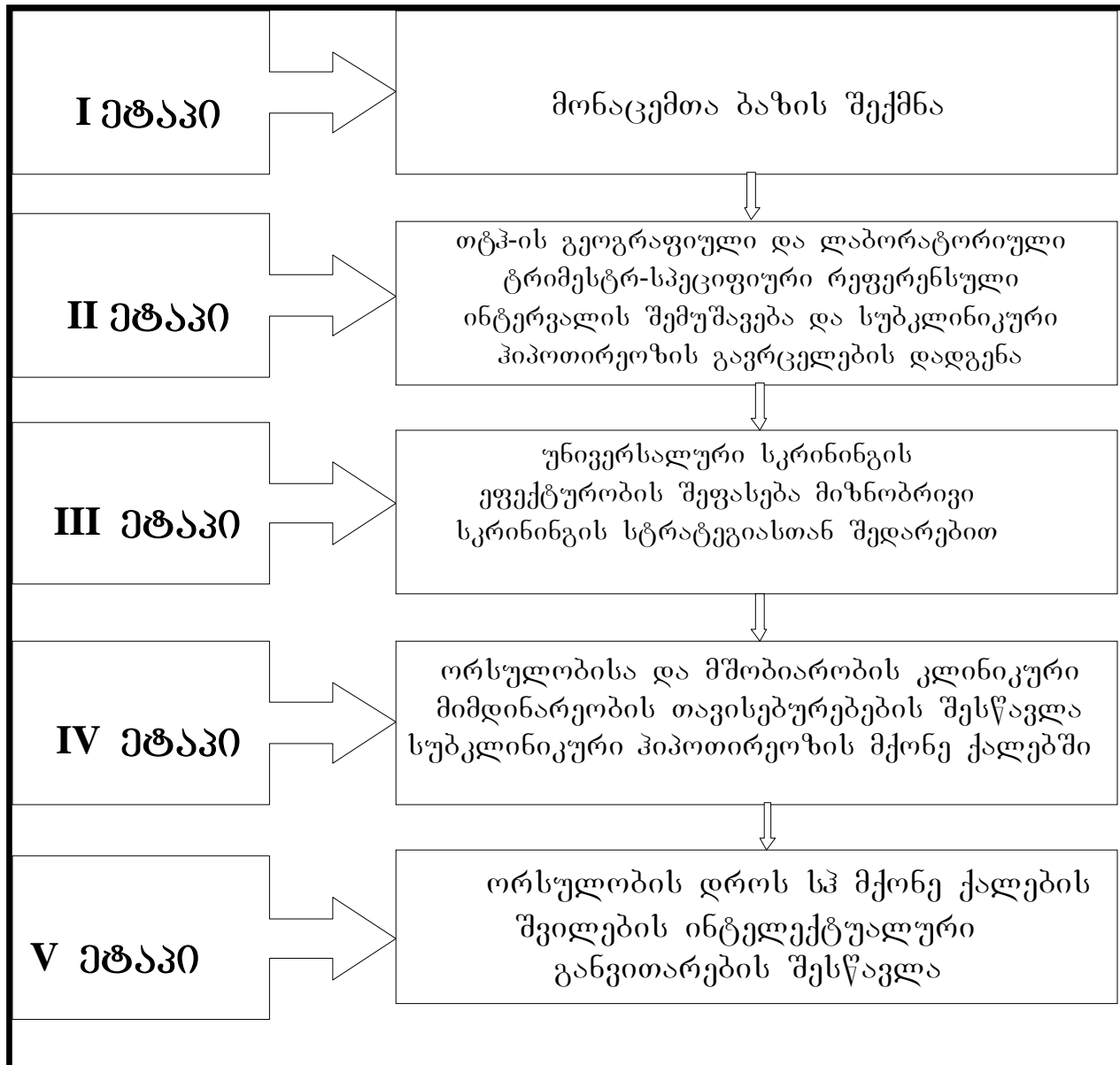
1.11 რამდენად ხარჯთეფექტურია უნივერსალური სკრინინგი?

უნივერსალური სკრინინგის ხარჯთეფექტურობა შეფასდა სამი სხვადასხვა კვლევის შედეგად. Thung et al, შექმნილ მოდელში ნაჩვენებია სკრინინგის ხარჯთეფექტურობა, იმ პირობის გათვალისწინებით, რომ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების ლევოთიროქსინით მკურნალობის შემთხვევაში მცირდება IQ<85 მქონე ბავშვების სიხშირე (Thung SF et al, 2009). Dosiou et al აჩვენებს, რომ უნივერსალური სკრინინგი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად ორსულობის დროს ხარჯთეფექტურია მაშინაც კი, თუ ეს უკანასკნელი შედარებულია მაღალი რისკის ორსულების სკრინინგსა და სკრინინგის ჩატარებლობას. უნივერსალური სკრინინგი აღმოჩნდა ხარჯთეფექტური იმ შემთხვევაშიც, როდესაც ჩატარებული ანალიზით ნაჩვენები არ იყო სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მკურნალობის ეფექტურობა (Thung SF et al, 2009; Dosiou C et al, 2012).

თავი 2: კვლევის მასალა და მეთოდები

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია ქ. ბათუმის ი. ჩარკვიანის სახელობის სამშობიარო სახლში და შპს-ში “ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი”, რომელიც არის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ენდოკრინოლოგიის სასწავლო ბაზა.

კვლევა შედგება 5 ეტაპისგან:



კვლევის პირველ ეტაპზე ჩატარებულია 2005-2006 წლებში ქ. ბათუმის ი. ჩარკვიანის სახელობის სამშობიარო სახლის ორსულთა მეტეაღყურების ცენტრში აღრიცხვაზე მყოფი 2876 ქალის ამბულატორიული ბარათის რეტროსპექტული ანალიზი.

აღნიშნულ წლებში სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში პრენატალური სკრინინგის პროგრამაში გესტაციის მეორე ტრიმესტრში (16-20 კვირა) ჩართული იყო თირეოიდული ფუნქციის – თტჰ-ის განსაზღვრა, ენდოკრინოლოგის კონსულტაცია და შერჩევითად თავისუფალი თიროქსინის განსაზღვრა. ფარისებრი ჯირკვლის გამოკვლევა ხდებოდა პალპატორულად, და თუკი ფიქსირდებოდა ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის დიფუზურად გადიდება ან სტრუქტურული ცვლილებები, ტარდებოდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა.

თირეოიდმასტიმულირებელი ჰორმონის დონე განისაზღვრებოდა კლასიკური მაღალმგრძობიარე ენზიმური შეკავშირების იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით, Humareader აპარატისა და Human Diagnostic (Weisbaden, Germany) რეაქტივების ნაკრების გამოყენებით. ლაბორატორიული კვლევა, აპარატის კალიბრაცია და ხარისხის კონტროლი ტარდებოდა მწარმოებლის მიერ მოწოდებული ინსტრუქციის შესაბამისად. მწარმოებლის მიერ განსაზღვრული თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალი ჯანმრთელი ეუთირეოიდული ზრდასრულებისათვის შეადგენდა 0.4–5.0 mIU/L. იმ შემთხვევაში, როდესაც თტჰ მაჩვენებელი აღემატებოდა რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვარს პაციენტს ენიშნებოდა ჩანაცვლებითი მკურნალობა ლევოთიროქსინით. ასევე პროგრამის ფარგლებში ორსულ ქალებს უტარდებოდათ იოდის ფიზიოლოგიური დოზით (200 მკგ დღე/ღამე) იოდდეფიციტის პროფილაქტიკა.

ამბულატორიული ბარათებიდან მოპოვებული ინფორმაციის სტანდარტიზაციის შედეგად ჩვენს მიერ შექმნილია მონაცემთა კომპიუტერული ბაზა. ბაზის ჩარჩო შესრულებულია მონაცემთა მართვის რელაციური ტიპის სისტემაში Microsoft Access 2007. მონაცემთა ბაზა მოიცავს 103 ველს დაჯგუფებულს შემდეგ ტაბულებად: საპასპორტო ნაწილი (1-14); თირეოიდული ანამნეზი (15-28);

სამეანო-გინეკოლოგიური ანამნეზი (29-41); ექსტრაგენიტალური პათოლოგია (42-50); მიმდინარე ორსულობისა და მშობიარობის თავისებურებები (51-69); კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევები (70-82); ნაყოფის მდგომარეობა და ანთროპომეტრიული მონაცემები (83-91); დედების ანკეტირების შედეგად მიღებული ინფორმაცია და ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული დედების შეილებს 8-9 წლის ასაკში ინტელექტუალური განვითარების -IQ ტესტირების შედეგები (92-103).

სურათი 2. მონაცემთა ბაზის ფორმა

Предупреждение системы безопасности: Часть содержимого базы данных отключено

№	შარავ	გვარი	სახელი	მამისსახე	ასაკი	მისამართი	საცხოვრებ	ტელეფონ	განათლუ	პროფესია	სისხლის ჯგუფ
0000											
1	120005	ორაგველიძე	ნაზიზორი	ივანეს	20	ფარნავაზ მეფის	ქობულეთი	593 12 78 23	ს	დიასახლისი	1
2	150005	ვამაყმაძე	თამარიკო	მამუკას	19	მთისძირის 60	ურეხი (ჩოხაძე)	593673877	ს	სტუდენტი	1
3	19505	გუდენიძე	ნინო	წულგარის	24	ვაჟა-ფშაველას 7	ბათუმი	2-46-65	უ	დიასახლისი	2
4	23005	კონცელიძე	რუსუდანი	ამირანის	23	ხელვაჩაური	ხელვაჩაური	-	ს	დიასახლისი	1
5	90205	აბულაძე	ინგა	მურმანის	28	ხელვაჩაური ს. ა.	ხულო	599975761	უ	დიასახლისი	1
6	93905	ბეგანიძე	თამილა	გიას	21	ლერმონტოვის 1	ბათუმი	599 53 31 19	ს	სტუდენტი	1
7	99205	მეგრელიძე	ეკა	ვაჟას	24	ქობულეთი	ქობულეთი	593306147	უ	დიასახლისი	1
8	110505	ივანაძე	მანანა	შალვას	31	ხიმშიაშვილის 9	ოზურგეთი	5999397516	უ	დიასახლისი	1
9	117605	ლურჯია	ნინო	რობერტის	21	შეგვენკოს 53	ფოთი	593531796	ს	სტუდენტი	1
10	115805	ნიჟარაძე	ციური	ნოდარის	24	რურუას 1 ბ 45	ხელვაჩაური	593132822	უ	დიასახლი	1
11	117205	სილაგავა	ნინო	გრიგოლის	26	აბუსერძის 3/9	თბილისი	599279807	ს	დიასახლისი	2
12	126605	ბაუჭაძე	სოფიო	გიას	19	ქობულეთი, რუს.	ქობულეთი	-	ს	სტუდენტი	1
13	114905	კონცელიძე	მანანა	გენადის	23	ადამიანების 3	ქედა	-	ს	დიასახლისი	1
14	125205	გობაძე	ხათუნა	ვაჟას	23	ენგელის 130	ბათუმი	2 98 11	ს	დიასახლისი	2
15	121205	შავიშვილი	რუსუდანი	რევაზის	19	ომელაშვილის 2	ქედა	593725327	ს	სტუდენტი	4
16	111905	ცინარიძე	ქრისტინა	რუბენის	20	ლუკა ასათიანის	ბათუმი	599913216	ს	დიასახლისი	4
17	113205	კოსტავა	მაია	ტარიელის	24	შავშეთის 74 ბ 30	ბათუმი	593364463	ს	დიასახლისი	1
18	118005	ჩიკვაძე	ნინო	ჯუმბერის	28	ქათამაძის 44 ბ 3	ბათუმი	593566882	ს	მწუნმდებელი	1
19	117905	ხოზრევანიძე	ინგა	გურამის	24	ხულოს რ-ნი სო	ხულო	593159358	უ	პედაგოგი	1
20	127305	დიასანიძე	აქსანა	ავთოს	24	ყორლისთავი	ხელვაჩაური	599920836	ს	დიასახლისი	2
21	112305	ქირია	ია	ვალიკოს	28	ყორლისთავი	ჩაისუბანი	593260089	უ	ბსუ ლაბორანტი	1
22	119505	ბოლქვაძე	იამზე	ბეგანის	19	ქობულეთი ჩაის	ქობულეთი	593993595	ს	დიასახლისი	1

კვლევის მეორე ეტაპზე აშშ-ის კლინიკური ბიოქიმიის ეროვნული აკადემიის რეკომენდაციის შესაბამისად (Baloch Z et al, 2003) ორსულთა საერთო პოპულაციიდან გამოიყო რეფერენსული პოპულაცია თტპ-ის ლაბორატორიული ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის დასადგენად გეოგრაფიული არეალის გათვალისწინებით.

რეფერენსული პოპულაციის გამოსაყოფად გამოყენებულია შემდეგი გამორიცხვის კრიტერიუმები: ანამნეზში ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია (ჰიპერ- ან ჰიპოთირეოზი, ფარისებრი ჯირკვლის დიფუზური გადიდება, კვანძოვანი ჩიყვი), მიმდინარე ორსულობისას ლაბორატორიულად დიაგნოსტირებული მანიფესტირებული ჰიპო- ან ჰიპერთირეოზი, ორსულობამდე და ორსულობაში თირეოიდული პრეპარატების მიღება, დატვირთული მემკვიდრეობა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით და ქალები, რომლებსაც არ ჰქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის შესახებ სრული მონაცემები. ასევე დატვირთული სამეანო გინეკოლოგიური ანამნეზი (შეწყვეტილი ორსულობა), განმეორებით მშობიარეები, მიმდინარე ორსულობის გართულებები (ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია, გესტაციური დიაბეტი).

გამოყოფილი რეფერენსული პოპულაციის თტპ-ის შესწავლით დადგინდა შესაბამისი რეფერენსული ინტერვალი. ამ უკანასკნელით განისაზღვრა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება ორსულ ქალებში.

კვლევის მესამე ეტაპზე ორსულებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოვლენის ოპტიმიზაციის მიზნით შედარებულია უნივერსალური სკრინინგისა და მაღალი რისკის ჯგუფის გამოკვლევის სტრატეგიის ეფექტურობა. ამერიკის თირეოლოგთა ასოციაციის 2011 წლის გზამკვლევის – “ორსულობის პერიოდში და მშობიარობის შემდგომ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკა და მართვა” – შესაბამისად ორსულები კლასიფიცირდებოდნენ მაღალი რისკის მქონედ თუკი მათ ანამნეზში ან ობიექტური კვლევის დროს აღენიშნებოდათ ერთი ან რამდენიმე ქვემოთ ჩამოთვლილთაგანი:

- ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება და/ან ანამნეზში ფარისებრი ჯირკვლის ქირურგიული მკურნალობა;
- იოდ -131 (I131) მკურნალობა;
- ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების ოჯახური ანამნეზი;
- ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების სიმპტომები;
- ანამნეზში შეწყვეტილი ორსულობები;
- ანამნეზში ნაადრევი მშობიარობა;
- ანამნეზში უნაყოფობა;
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1;
- თავისა და კისრის მიდამოს დასხივება;
- ასაკი 30 წელზე ზევით;
- სმი > 40 კგ/მ².

კვლევის მეოთხე ეტაპზე შესწავლილია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების გინეკოლოგიური და სამეანო ანამნეზი, მიმდინარე ორსულობისა და მშობიარობის კლინიკური თავისებურებები, ახალშობილის მდგომარეობა და სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ჩანაცვლებითი თერაპიის ეფექტურობა.

მასალის შესწავლის და სტანდარტიზირების დროს გამოყენებულია საერთაშორისო გზამკვლევით რეკომენდირებული განსაზღვრებები. კერძოდ, გესტაციური ჰიპერტენზია განისაზღვრებოდა როგორც სისტოლური არტერიული წნევა >140 mmHg და/ან დიასტოლური არტერიული წნევა >90 mmHg გესტაციის 20 კვირის შემდეგ, იმ პირობით რომ პაციენტს ანამნეზში არ აღენიშნებოდა არტერიული ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია და ეკლამფსია (Mancia G et al, 2013). პრეეკლამფსია განისაზღვრებოდა როგორც მუდმივად მომატებული არტერიული წნევა (სისტოლური არტერიული წნევა ≥ 140 mmHg, დიასტოლური არტერიული წნევა ≥ 90 mmHg) პროტეინურიასთან ერთად. ეკლამფსიის არსებობა განისაზღვრებოდა კრუნჩხვებით ან კომით გესტაციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში. გესტაციური დიაბეტი განისაზღვრებოდა როგორც უზმოდ

პლაზმის გლუკოზის კონცენტრაცია ≥ 95 mg/dL, ≥ 180 mg/dL 1 საათში 75 გრ ორალური გლუკოზისადმი ტოლერანტობის განსაზღვრის ტესტის შემდეგ, და/ან 2 საათში ≥ 155 mg/dL, განუსაზღვრელად გესტაციური ასაკისა (Sacks DB et al, 2011). პლაცენტის წინამდებარეობა განისაზღვრებოდა როგორც პლაცენტის ნაწილობრივი ან მთლიანი ჩაზრდა საშვილოსნოს ქვედა სეგმენტში; პლაცენტის აცლა როგორც პლაცენტის მოცილება საშვილოსნოს ლორწოვანიდან მშობიარობის დაწყებამდე (Oppenheimer L et al, 2007). სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრა (სანაყოფო გარსების ვადამდელი მშობიარობამდელი გახევა) განისაზღვრებოდა როგორც ამნიონური გარსის და ქორიონული მემბრანის გაგლეჯა მშობიარობის დაწყებამდე 37 კვირამდე (Menon R 2007) (Polzin WJ 1998). მშობიარობა ორსულობის 37 კვირამდე განიხილებოდა როგორც ნაადრევი (Di Renzo GC, 2007)(G.Y H In: Le J, 2003).

ასევე შეფასებული იყო პერინატალური გამოსავალი: ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხება- მოსალოდნელი წონის მაჩვენებელი 10 პერცენტილზე ქვეით (Resnik R, 2002; Wollmann 1998); მცირე წონა დაბადებისას განისაზღვრებოდა როგორც ცოცხალი ბავშვის წონა ≤ 2500 გრ. ნაყოფის დისტრესის დოკუმენტირება ემყარებოდა გულისცემის სიხშირის ცვალებადობას დიდი ამპლიტუდით – წუთში 160-ზე მეტიდან 100-120-ზე ნაკლებ მაჩვენებლამდე ან გულის რიტმის დარღვევას (Kjos SL et al, 1995). მკვდრადშობადობა დიაგნოსტირდებოდა იმ შემთხვევაში, როდესაც ნაყოფის სიკვდილი დგებოდა ორსულობის 22 კვირის შემდეგ (Smith GC 2007). აპგარის შკალის მიხედვით სიცოცხლის პირველ წუთზე < 7 ქულით შეფასება განისაზღვრებოდა როგორც დაბალი. ასევე ფიქსირდებოდა ნაყოფის განვითარების მანკები.

ვინაიდან ჩატარებული სკრინინგის დროს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის კლასიფიცირება ხდებოდა მწარმოებლის მიერ მოწოდებული რეფერენსული ინტერვალის მეშვეობით, ჩანაცვლებითი თერაპია ორსულებს უტარდებოდა იმ შემთხვევაში როდესაც თტპ მაჩვენებელი აღემატებოდა 5.0 mIU/L. ორსულთა ჯგუფს, რომელთა თტპ-ის მაჩვენებელი ვარირებდა 4.1-5.0 mIU/L, ანუ ჩვენს მიერ დადგენილი რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვრიდან მწარმოებლის მიერ

მოწოდებული ინტერვალის ზედა ზღვრამდე, მკურნალობა არ ჩატარებია. ამ გარემოებამ საშუალება მოგვცა შეგვეფასებინა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მკურნალობის ეფექტურობა სამეანო და პერინატალურ გამოსავალზე.

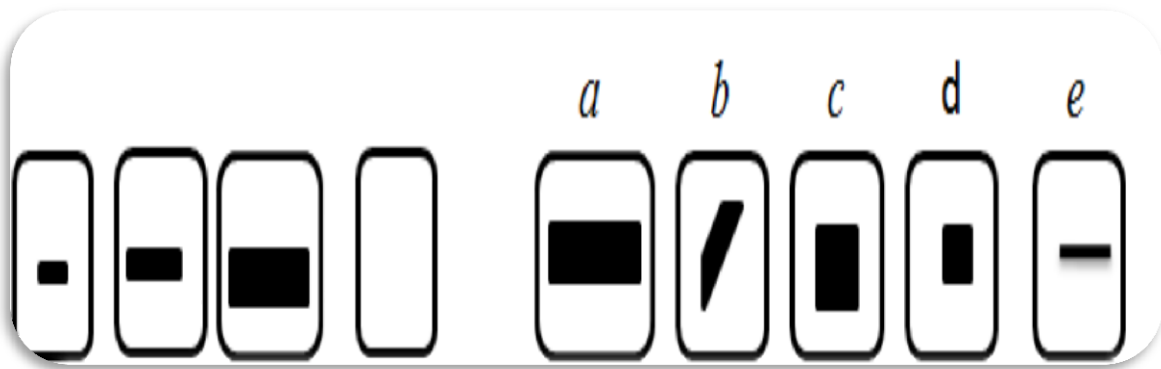
კვლევის მეხუთე ეტაპზე ჩატარებულია ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვების ინტელექტუალური შესაძლებლობის განსაზღვრა. სატელეფონო კონტაქტის შემდეგ ხდებოდა დედისა და ბავშვის მოწვევა კვლევის ჩასატარებლად. მონაწილეებისგან, კერძოდ დედებიდან, მიღებულია ინფორმირებული თანხმობა კვლევის ჩასატარებლად. კვლევა დამტკიცებულია “ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის” ეთიკური კომისიის მიერ. დედებს ჩაუტარდა ანკეტირება. ბავშვების ინტელექტუალური განვითარება შესწავლილი იყო 8-9 წლის ასაკში. ტესტირება ჩატარებულია ფსიქოლოგის მიერ, რომელიც არ იყო ინფორმირებული ორსულობის დროს დედის ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მდგომარეობის შესახებ.

IQ შესწავლილია კატელის “Culture-Free-Test”-ის (Cattell, 1961) ვეისის (CFT 20-R, Weiß 2006) მოდიფიკაციის მეშვეობით, რომელიც იძლევა წარმოდგენას ზოგადი ინტელექტის ფლუიდურ კომპონენტზე და ასახავს თანდაყოლილ ინტელექტუალურ თვისებებს, დამოუკიდებელს განათლებისა და სოციალიზაციისაგან, აგრეთვე უცნობ გარემოში ადაპტაციის უნარს, აზროვნების სისწრაფეს და მოქნილობას. ვეისის მიხედვით ეს სუბტესტები ძლიერ კორელირებს ინტელექტის “g” ფაქტორთან.

CFT 20-R ტესტი წარმოადგენს ტესტ-ბუკლეტს, რომელიც შედგება ორი ანალოგიური ნაწილისგან, თითოეული მათგანი მოიცავს 4 სუბტესტს, რომლებშიც წარმოდგენილია 4 ტიპის განსხვავებული დავალება. დავალების შესრულების შედეგად აპლიკანტს ენიჭება ქულები, რომლის დაჯამების შემდეგ ასაკობრივი ნორმის შესაბამისად გამოითვლება ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტი.

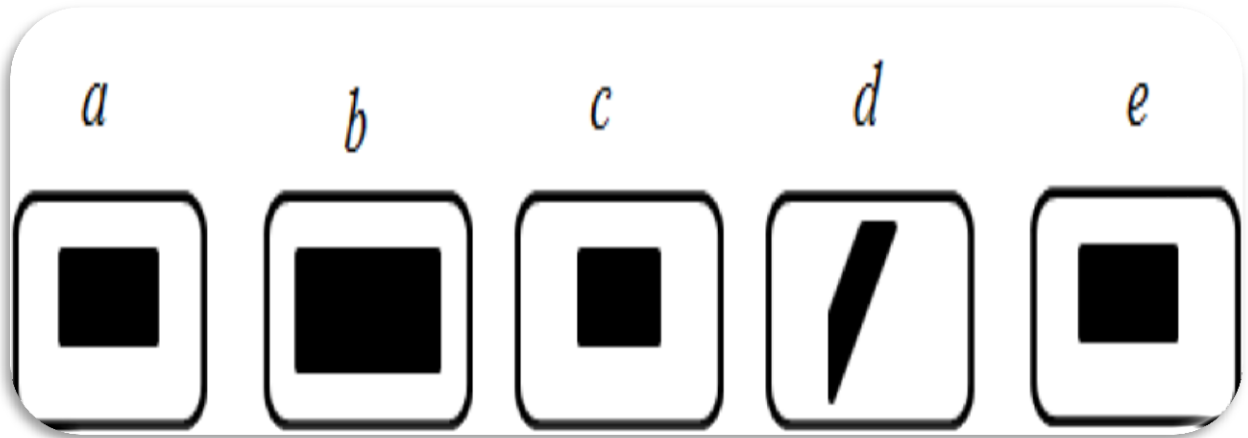
განგრძობითი სერიები - აღნიშნულ სუბტესტში მონაწილეებს ევალებოდათ მარჯვენა მხარეს არსებული 5 ყუთიდან ამოერჩიათ 1 ყუთი, რომელიც უნდა მოეთავსებინათ მარცხენა მხარეს არსებული ცარიელი ყუთის სანაცვლოდ. სულ 15 დავალება, გამოყოფილი დრო 4 წუთი.

სურათი 3. CFT -20 R ტესტის ქვეტექსტი – განგრძობითი სერიები



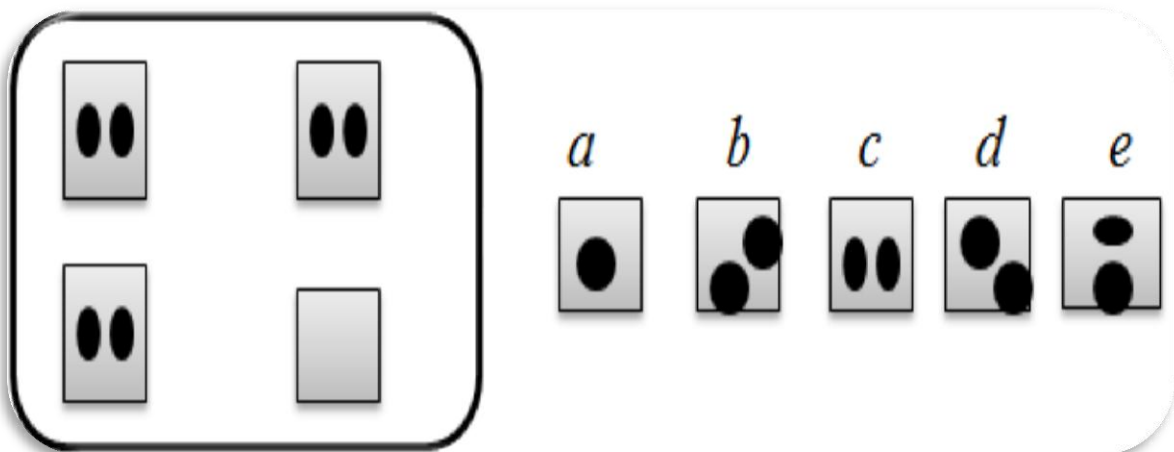
კლასიფიკაციები - აღნიშნულ სუბტესტში მონაწილეებს ევალებოდათ ხუთი წარმოდგენილი ფიგურიდან აერჩიათ ერთი განსხვავებული ფიგურა. ტესტის შესასრულებლად გამოყოფილი იყო 4 წუთი. სულ 15 დავალება, გამოყოფილი დრო 4 წუთი.

სურათი 4. CFT -20 R ტესტის ქვეტექსტი –კლასიფიკაციები



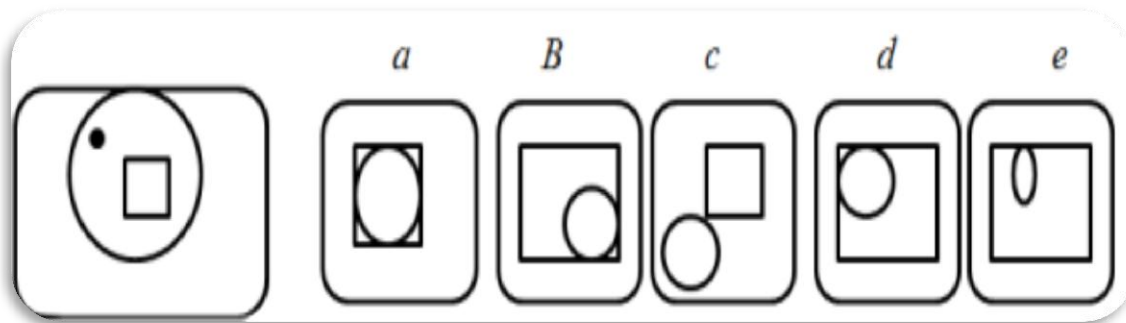
მატრიცები- მონაწილეებს საშუალება ჰქონდათ სამი წუთის განმავლობაში გადაეწყვიტათ 15 დავალება, რომელიც გულისხმობდა მდებარეობის მიხედვით ყუთის მიკუთვნებას. აღნიშნულ სუბტესტში მონაწილეებს პასუხი უნდა გაეცათ შემდეგ კითხვაზე – მარჯვნივ წარმოდგენილი 5 ყუთიდან რომელი უნდა მოთავსდეს მარცხენა მხარეს არსებული ცარიელი ყუთის ადგილას რომ დასრულდეს კვადრატი.

სურათი 5. CFT -20 R ტესტის ქვეტექსტი -მატრიცები

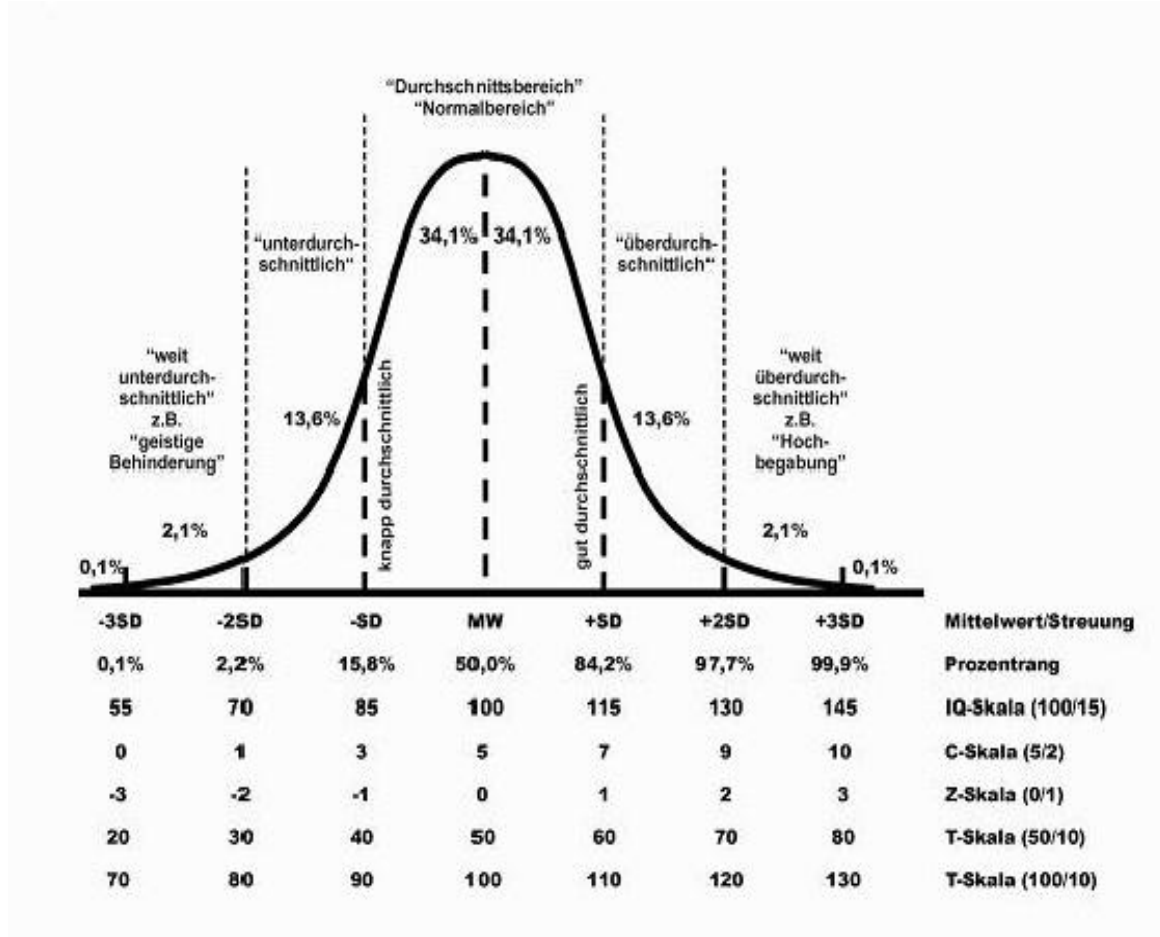


ტოპოლოგიური დასკვნები - აღნიშნულ სუბტესტში მონაწილეები ირჩევდნენ მდებარეობის მიხედვით ყუთის შესაბამისობას. მონაწილე მარჯვნივ არსებული 5 დამოუკიდებელი ყუთიდან ირჩევდა ერთს. მიზანი იყო კავშირის დამყარება წერტილს, ფიგურასა და ხაზებს შორის და ალტერნატივის შერჩევა ისე, რომ წერტილი მოთავსებულიყო აღნიშნული კანონზომიერების შესაბამისად. მაგალითად, თუკი წერტილი მოთავსებული იყო წრის შიგნით, და კვადრატის გარეთ – მონაწილეს უნდა შეერჩია ალტერნატივა, სადაც ერთი წერტილი მოთავსდებოდა წრის შიგნით, მაგრამ კვადრატის გარეთ. მონაწილეებს ჰქონდათ 3 წუთი და 11 დაგალება.

სურათი 6. CFT -20 R ტესტის ქვეტექსტი- ტოპოლოგიური დასკვნები



სურათი 7. IQ შეფასების შკალა



ინფორმაცია მშობლების განათლების, დემოგრაფიული ფაქტორების, ოჯახური მდგომარეობის, დედის ჯანმრთელობისა და სამეანო ანამნეზის, შვილოსნობის, მედიკამენტების მიღების, ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარების, თირეოიდული სტატუსის, ბავშვის ნევროლოგიური ანამნეზის, ძუძუთი კვების ხანგრძლივობისა და მეტყველების დაწყების ვადის შესახებ მოპოვებული იყო ქალთა კონსულტაციის ამბულატორიული ბარათიდან და ასევე ჩვენს მიერ სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის მეშვეობით. ბავშვის ანთროპომეტრიული მაჩვენებლები მიღებულია ბავშვების დაბადებისას გაცვლითი ბარათებიდან და 8 წლის ასაკში.

სტატისტიკური ანალიზი

ტტპ-ის მაჩვენებლების განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად ვიყენებით კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტს, ჰისტოგრამებს და p-პლოტებს. ტტპ მაჩვენებლების არანორმალური (non-Gaussian) განაწილების გათვალისწინებით, ნორმალობის მისაღწევად ვახდენდით მაჩვენებლების ლოგარითმულ ტრანსფორმაციას და ლოგარითმულად ტრანსფორმირებული მაჩვენებლებიდან ვითვლიდით ტტპ რეფერენსულ ინტერვალებს 2.5 და 97.5 პერცენტილზე.

აღწერითი სტატისტიკიდან: რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია საშუალო±სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები – პროცენტებით. ორი დამოუკიდებელი ჯგუფის შესადარებლად ვიყენებდით Mann-Whitney U ტესტს. სხვადასხვა ჯგუფებთან ასოციაციას ვაფასებდით Chi-square ან ფიშერის ზუსტი ტესტით.

მულტივარიაციული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით ვაფასებდით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულ ქალებში სამეანო და პერინატალური გართულებების რისკს შემადგენელ ფაქტორებზე კონტროლის გათვალისწინებით. მიღებული მონაცემების ასახვა ხდებოდა როგორც რისკების შეფარდება (რშ, OR) 95% სანდობის ინტერვალით (სი, CIs). განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, როდესაც $p < 0.05$.

მონაცემები დამუშავდა IBM SPSS.21-ის მეშვეობით (Statistical Package for Social Sciences, (version 21)).

თხზი 3: საპუთარი კვლევის შედეგები

3.1. თტჰ-ის გეოგრაფიული და ლაბორატორიული ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის დადგენა

3.1.1. ორსულთა საკვლევი პოპულაცია

ორსულთა საერთო პოპულაციაში, რომელიც წარმოდგენილი იყო 2876 ორსული ქალით, თირეოტროპული ჰორმონის განსაზღვრა წარმოებული იყო ყველა შემთხვევაში. სრული თირეოდოლოგიური და სამეანო-გინეკოლოგიური მონაცემები ხელმისაწვდომი იყო 1351 შემთხვევაში (საკვლევი პოპულაცია); ქალების ასაკი მერყეობდა 15-დან 45 წლამდე, საშუალო 24.8 ± 5.3 . ორსულების საშუალო წონა შეადგენდა 61 ± 11 კგ, სხეულის მასის ინდექსი (სმი) 23.3 ± 4 კგ/მ². პირველმშობიარე – 839 (62%), განმეორებით მშობიარე – 512 (38%), ანამნეზში შეწყვეტილი ორსულობა აღენიშნებოდა 166 (12.2%), ნაადრევი მშობიარობა 52 (3.8%), მემკვიდრეობა დატვირთული ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით – 32 (2.3%), ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია ანამნეზში – 104 (7.7%); თირეოტროპული ჰორმონის განსაზღვრისას გესტაციური ასაკი, განსაზღვრული უკანასკნელი მენსტრუალური ციკლითა და ექოსკოპიურად, მერყეობდა 16-დან 20 კვირამდე. მწარმოებლის მიერ მოწოდებული თტჰ რეფერენსული ინტერვალის გამოყენებით მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზი დადგენილი იყო 9 (0.7%) ქალში.

ცხრილი 1. ორსული ქალების კლინიკური მონაცემები

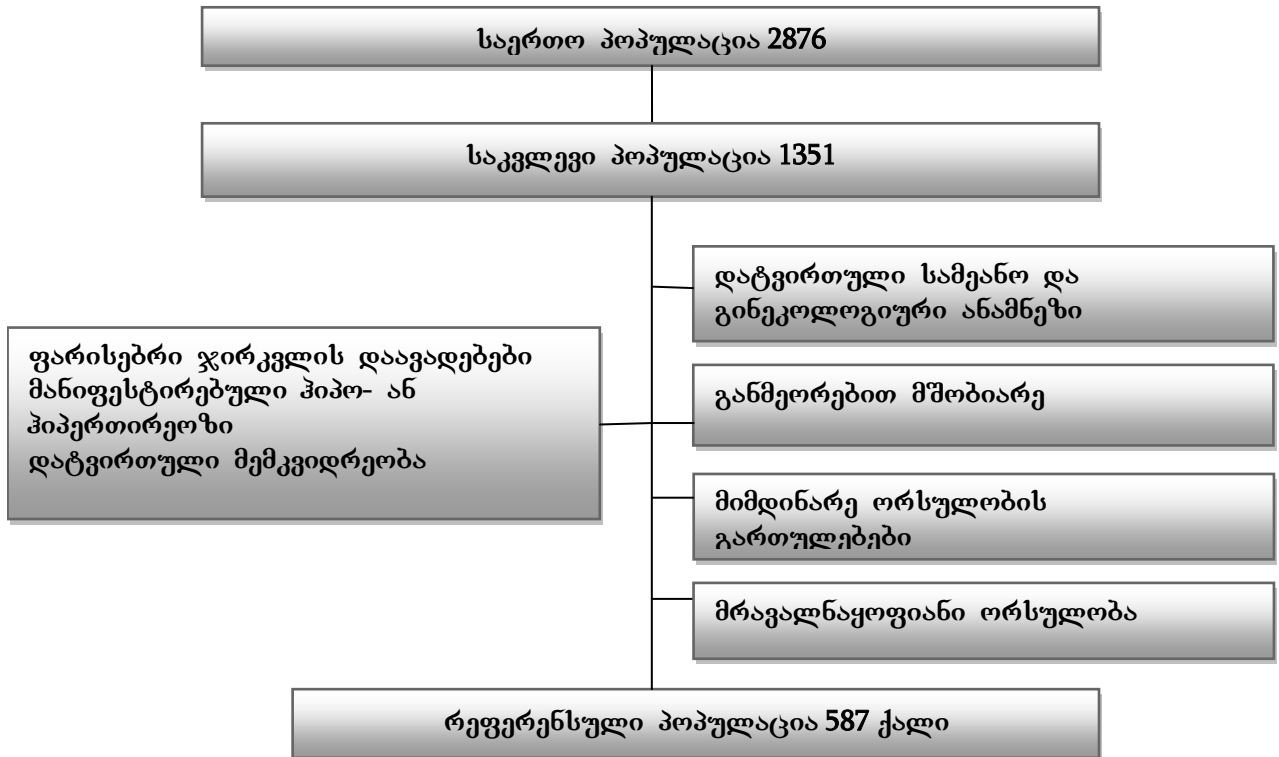
გამოკვლეული ორსული ქალები	1351
ასაკი, წელი mean±SD	24.8±5.2
პირველმშობიარე n, %	839 (62%)
განმეორებით მშობიარე n, %	512 (38%)
შეწყვეტილი ორსულობა ანამნეზში n, %	166 (12.2%)

ნაადრევი მშობიარობა ანამნეზში n,%	52 (3.8%)
ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების ოჯახური ანამნეზი n,%	32 (2.3%)
ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ანამნეზში n,%	104 (7.7%)
მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზი n,%	9 (0.7%)
ჰიპერთირეოზი n,%	2 (0.15%)
წონა, კგ mean±SD	61±11
სმი, კგ/მ ² mean±SD	23.3±4

3.12. ორსულთა რეფერენსული პოპულაცია

ზემოაღნიშნული აშშ-ის კლინიკური ბიოქიმიის ეროვნული აკადემიის მიერ რეკომენდებული გამორიცხვის კრიტერიუმების გამოყენების შემდეგ ორსულთა საკვლევ პოპულაციას გამოაკლდა 764 ქალი. დარჩენილმა რაოდენობამ (587 ორსულმა -ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის მინიმალური რისკის მქონე) შეადგინა რეფერენსული პოპულაცია. ქალების საშუალო ასაკი იყო 24.7±4.9 წელი, მათი უმრავლესობა (92.3%) იყო ეთნიკურად ქართველი და ცხოვრობდა რეგიონში არანაკლებ 5 წლის განმავლობაში. მიღებული რეფერენსული პოპულაცია აკმაყოფილებდა სტატისტიკური კვლევისათვის აუცილებელ პირობებს (Baloch Z et al, 2003) და გამოყენებული იყო თტჰ-ის გეოგრაფიულ და ლაბორატორიულ ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის დასადგენად. რეფერენსული პოპულაციის განსაზღვრის პროცესი ასახულია სურ.8.

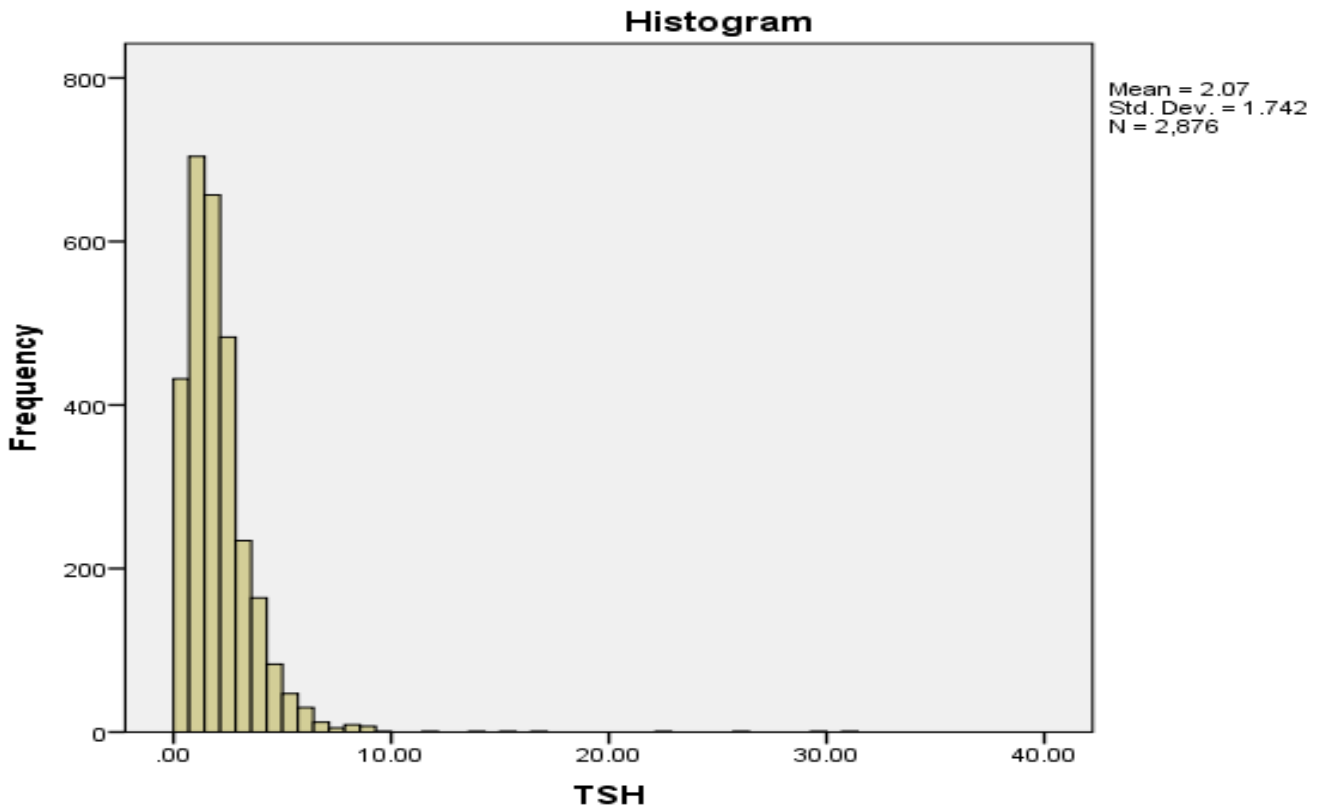
სურათი 8: რეფერენსული პოპულაციის განსაზღვრის სქემა



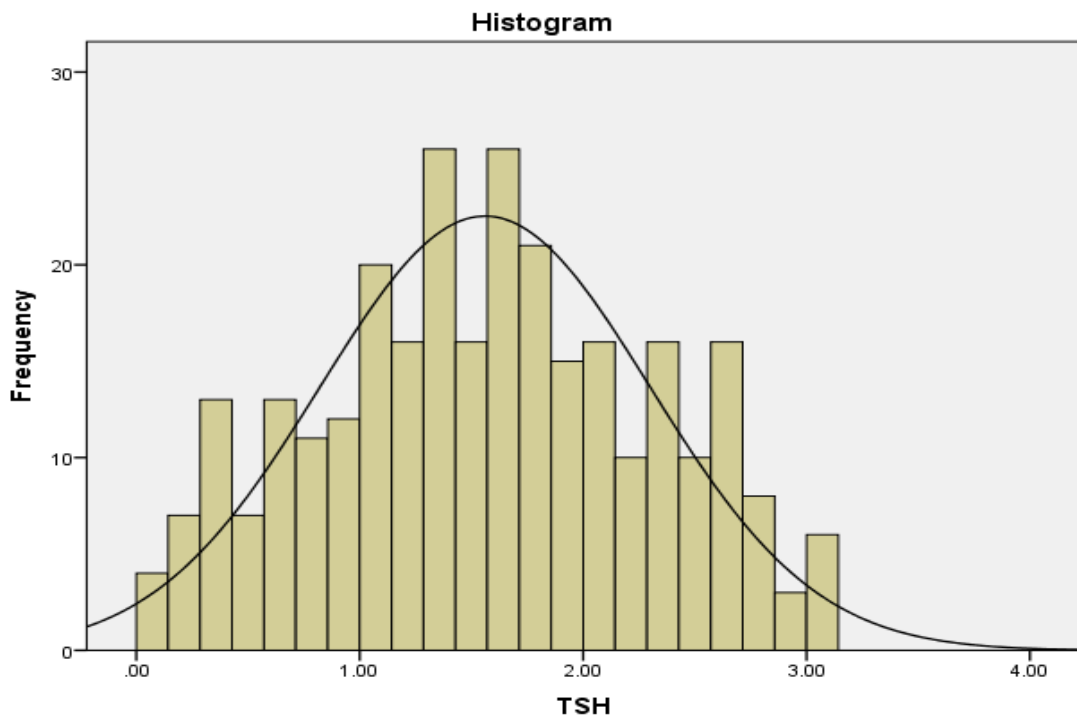
3.1.3 თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალი ორსულობის მე-2 ტრიმესტრში

თირეოტროპული ჰორმონის მაჩვენებლების განაწილება ნაჩვენებია ჰისტოგრამა 1. თტჰ-ის მონაცემების არანორმალური (Non-Gaussian) განაწილების გათვალისწინებით მოვახდინეთ თტჰ-ის მაჩვენებლების ლოგარითმული ტრანსფორმაცია, რითაც მიღწეულ იქნა თტჰ-ის მაჩვენებლების ნორმალური განაწილება, რაც წარმოდგენილია ჰისტოგრამა 2. აგრეთვე, თტჰ-ის მაჩვენებლების საშუალოები±სტანდარტული გადახრა, მედიანები, 2.5 და 97.5 პერცენტილები გესტაციის კვირების (16-20) მიხედვით და მთლიანად მეორე ტრიმესტრისთვის ნაჩვენებია ცხრილში 2.

ჰისტოგრამა 1. თტკ-ის მაჩვენებლების განაწილება



ჰისტოგრამა 2. ლოგარითმულად ტრანსფორმირებული თტკ მაჩვენებლების განაწილება



ცხრილი 2. თტპ საშუალო±სტანდარტული გადახრა, მედიანა, 2.5 და 97.5 პერცენტილი გესტაციური კვირების (16-20) და მოლიანად მეორე ტრიმესტრისთვის

გესტაციური კვირა	N	თტპ mIU/L			
		საშუალო±SD	მედიანა	2.5 პერცენტილი	97.5 პერცენტილი
16-17	146	1.87±1.14	1.83	0.19	4.13
17-18	135	1.86±1.12	1.8	0.21	4.07
18-19	157	1.89±1.1	1.84	0.2	4.15
19-20	149	1.91±1.11	1.89	0.24	4.22
II ტრიმესტრი	587	1.86±1.13	1.8	0.21	4.1

გესტაციის 16-დან 20 კვირამდე თტპ კონცენტრაციის მედიანების ანალიზის შედეგად არ გამოვლინდა არანაირი სტატისტიკურად სარწმუნო ტენდენცია ($p>0.05$). მეორე ტრიმესტრის სპეციფიკური თტპ რეფერენსულმა ინტერვალმა მთელი რეფერენსული ჯგუფისათვის 2.5 და 97.5 პერცენტილზე შეადგინა 0.21-4.1 mIU/L.

თტპ მონაცემების ლოგარითმულად გარდაქმნილმა ზედა რეფერენსულმა მაჩვენებელმა (საშუალო±1.96სგ) 4.07 mIU/L შეადგინა, რაც ძალიან დაახლოებულია თტპ მაჩვენებლის 97.5 პერცენტილთან (4.1 mIU/L).

თტპ-ის მაჩვენებლების 2.5 და 97.5 პერცენტილი გამოთვლილი რეფერენსული პოპულაციისთვის შედარებულია ანალოგიურ მონაცემებთან საერთო პოპულაციისთვის. შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 3. როგორც ცხრილიდან ჩანს, განსხვავება აღინიშნება რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვრებს

($p < 0.001$) შორის, რაც ხაზს უსვამს გამორიცხვის კრიტერიუმების გამოყენების მნიშვნელობას რეფერენსული პოპულაციის შექმნისას.

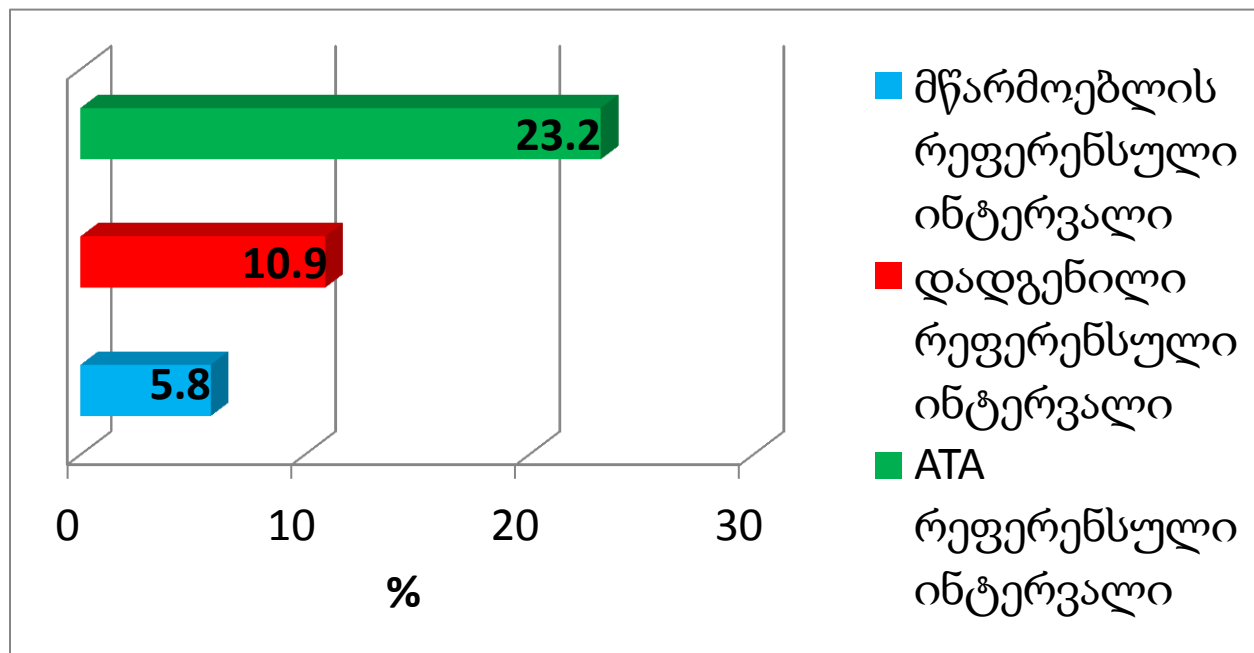
ცხრილი 3. თტპ-ის რეფერენსული ინტერვალები საერთო და რეფერენსული პოპულაციის ორსულებისთვის

პოპულაცია	N	თტპ mIU/L		
		მედიანა	2.5 პერცენტილი	97.5 პერცენტილი
საერთო	2876	1.93	0.22	5.8*
რეფერენსული	587	1.8	0.21	4.1

$p < 0.001$ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალთან შედარებით

რეფერენსულ პოპულაციაში მიღებული ინტერვალი გამოყენებული იყო თტპ მაჩვენებლების ახსნა-განმარტებისათვის (მაგ. “მაღალი” –მეტი 97.5 პერცენტილზე, “ნორმალური” - 2.5 და 97.5 პერცენტილს შორის, “დაბალი” – ნაკლები 2.5 პერცენტილზე) და შემდეგ შედარებული იყო ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის მიერ რეკომენდებულ სტანდარტსა და მწარმოებლის მიერ მოწოდებულ რეფერენსულ ინტერვალთან არაორსული ზრდასრულებისათვის. გრაფიკი 1 ასახავს ჰიპოთირეოზის მცდარი დიაგნოსტიკების ალბათობას.

გრაფიკი 1. ჰიპოთირეოზის მცდარი დიაგნოსტიკების ალბათობა



* $p < 0,0001$ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალთან შედარებით

† $p < 0,0001$ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალთან შედარებით

თუკი ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების დიაგნოსტიკებისათვის გამოვიყენებდით მწარმოებლის მიერ არაორსული ზრდასრულებისთვის რეკომენდებულ თტჰ-ის რეფერენსულ ინტერვალს, ორსული ქალების მნიშვნელოვან რაოდენობას – 5.1% არ დაუდგინდებოდა ჰიპოთირეოზის დიაგნოზი ორსულობის მეორე ტრიმესტრში. შესაბამისად, თტჰ-ის ზედა რეფერენსული ინტერვალის 3.0 mIU/L გამოყენება, ნაცვლად 4.1 mIU/L გამოიწვევდა დამატებით 12.3% ორსული ქალის არასწორ კლასიფიცირებას (ჰიპერდიაგნოსტიკას).

ასევე არასწორად იქნებოდა კლასიფიცირებული ორსული ქალები, თუკი გამოყენებული იქნებოდა მსოფლიო კვლევების შედეგად დადგენილი გესტაციის მეორე ტრიმესტრის თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალები, რომლებიც შეჯამებული და წარმოდგენილია ცხრილში 4.

ცხრილი 4. თტპ-ის გესტაციის II ტრიმესტრის სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის მსოფლიო კვლევების შეჯამება

კვლევა	ქვეყანა	კვლევის დიზაინი	კვლევის მეთოდი	პერცენტი ლი	რეფერენსული ინტერვალი
Panesar et al. 2001	ჩინეთი	n=117, კოჰორტული	CL (ACS 180, Bayer)	2.5 - 97.5	0.03-3.1
Soldin et al. 2007	აშშ	n=83, cross-sectional	CL (Immulite, Siemens)	2.5 - 97.5	0.46-2.95
Stricker et al. 2007	შვეიცარია	n=528, cross-sectional	CL (Architect, Abbott)	2.5 - 97.5	0.2-2.79
Bocos-Terraz et al. 2009	ესპანეთი	n=243, cross-sectional	CL (Architect, Abbott)	2.5 - 97.5	0.12-2.64
Yu et al. 2010	ჩინეთი	n=301, კოჰორტული	ECL (Cobas, Roche)	2.5 - 97.5	0.36-3.46
Yan et al. 2011	ჩინეთი	n=168, cross-sectional	CL (Advia, Centaur)	2.5 - 97.5	0.05-4.5
Azizi et al. 2012	ირანი	n=216, კოჰორტული	IRMA (Izotop, Hungary)	5 - 95	0.5-4.1
Haddow et al. 2004	აშშ	n=1005, კოჰორტული	CL (Immulite, Siemens)	5 - 95	0.39-2.7
Dhatt et al. 2006	ემირატები	n= 789, cross-sectional	CL (Architect, Abbott)	5-95	0.17-5.9
L.Messerlian et al. 2008	აშშ	n=9562 კოჰორტული	CL (Immulite, Siemens)	98 th - 2 th	0.36-3.77
Santiago et al. 2011	ესპანეთი	n=210, cross-sectional	CL (Beckman, acces)	97 th - 3 th	0.36-3.89
Karakosta et al. 2011	საბერძნეთი	n=260, კოჰორტული	CL (Immulite, Siemens)	2.5 - 97.5	0.18-2.73
Peshkova et al.2015	საქართველო	n=587, კოჰორტული	ELISA (Human, Germany)	2.5 - 97.5	0.21-4.1

ჩვენს მიერ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალებსა და მწარმოებლის მიერ არაორსული ზრდასრულებისთვის მოწოდებულ ინტერვალებს, ასევე ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის და სხვა ქვეყნების მიერ რეკომენდებულ რეფერენსულ ინტერვალებს შორის სხვაობა, წარმოადგენს კიდევ ერთ მტკიცებულებას ლაბორატორიული და გეოგრაფიული რეფერენსული ინტერვალების გამოყენების მნიშვნელობის შესახებ, რათა თავიდან აცილებულ იქნას თირეოიდული დისფუნქციის მქონე ორსული ქალების არასწორი კლასიფიკაცია.

3.2. უნივერსალური სკრინინგისა და მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიის ეფექტურობის შედარება

ორსულობის მეორე ტრიმესტრში გამოკვლეული 1351 ქალიდან 533 (39.4%) შეფასებულ იქნა მაღალი რისკის ჯგუფად, ხოლო დანარჩენი ნაწილი 818 (60.6%) – დაბალი რისკის ჯგუფად. მაღალი რისკის ჯგუფის მქონე ორსული ქალების დემოგრაფიული მახასიათებლები წარმოდგენილია ცხრილში 5.

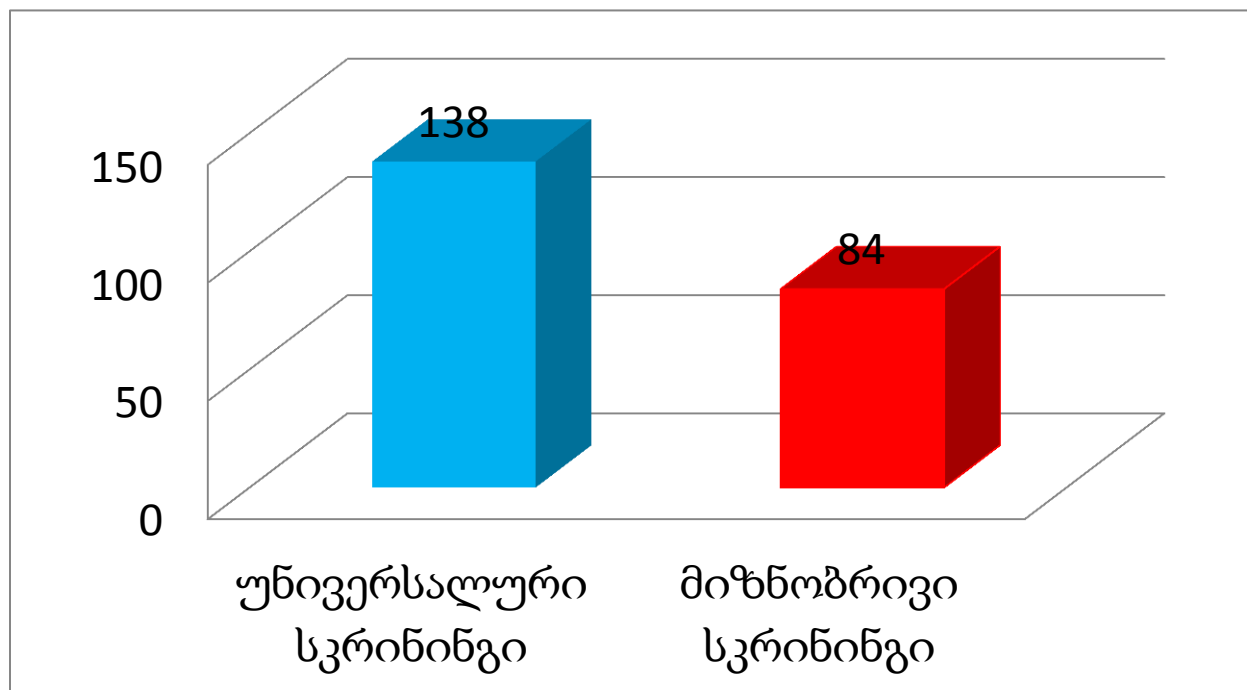
ცხრილი 5. მაღალი რისკის მქონე ორსული ქალების დემოგრაფიული მახასიათებლები

დედის საშუალო ასაკი (წლები), $\bar{x} \pm s$	24.8 \pm 5.3
ასაკი 30წელზე ზევით	251 (18.5%)
სმი > 40 კგ/მ ²	29 (2.1%)
შეწყვეტილი ორსულობა ანამნეზში, n (%)	163 (11.9%)
ნაადრევი მშობიარობა ანამნეზში, n (%)	52 (3.8%)
უნაყოფობა ანამნეზში, n (%)	58 (4.3%)
ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია, n (%)	104 (7.7%)

ფარისებრი ჯირკვლის ოჯახური ანამნეზი, n (%)	32 (2.3%)
ანამნეზში თავის ან კისრის მიდამოს დასხივება, n (%)	0
ანამნეზში იოდის შემცველი რენტგენოკონტრასტული ნივთიერების შეყვანა, n (%)	0
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1/აუტოიმუნური დაავადება	0

უნივერსალური სკრინინგისა და მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიების ეფექტურობის შედარება ნაჩვენებია გრაფიკი 2. როგორც გრაფიკიდან გამომდინარეობს ორივე მიდგომის გამოყენების შედეგებით დადგინდა, რომ უნივერსალური სკრინინგის ჩატარების შემთხვევაში დიაგნოსტირებული იქნებოდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის 138 შემთხვევა, ხოლო მიზნობრივი სკრინინგის შემთხვევაში -84 ($p<0.0001$).

გრაფიკი 2. უნივერსალური სკრინინგისა და მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიების ეფექტურობის შედარება



მაშასადამე, ჰიპოთირეოზის სუბკლინიკური ფორმის გამოსავლენად მხოლოდ მაღალი რისკის მქონე ორსული ქალების სკრინინგის შემთხვევაში (რაც რეკომენდებულია საერთაშორისო გზამკვლევით), მათგან დაახლოებით ერთ მესამედზე მეტი ვერ იქნება გამოვლენილი ორსულობის მეორე ტრიმესტრში.

3.3. ორსულობისა და მშობიარობის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის და ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ორსული ქალების სამეანო-გინეკოლოგიური ანამნეზის შესწავლისას გამოვლინდა რიგი თავისებურებები. კერძოდ, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედები იყვნენ უფრო ჭარბი წონის, ანამნეზში აღენიშნებოდათ სამეანო გართულებები (თვითნებითი აბორტები) და უნაყოფობა. დედის მახასიათებლები წარმოდგენილია ცხრილში 6.

ცხრილი 6. მონაცემები სამეანო-გინეკოლოგიური ანამნეზის შესახებ

მახასიათებლები	ეუთირეოიდული (საკონტროლო) ჯგუფი n=1192	სპ ჯგუფი, n=139
ასაკი (წელი)	24.9±5.3	25.1±5.2
სმი (კგ/მ ²)	23.5±4.1	24.3±4.2*
მენარხე	13.88±2.24	13.72±3.02
პირველმშობიარე	733 (61.5%)	87 (62.5%)
შიფლსონობა (მინ-მაქს)	0.51 (0-5)	0.53 (0-6)
უმალესი განათლება	426 (35.8%)	48 (34.5%)
თვითნებითი აბორტი	139 (11.7%)	24 (17.2%)*
მცირე წონა დაბადებისას	47(3.9%)	5 (3.6%)
ნაადრევი მშობიარობა	45 (3.8%)	5 (3.6%)
მკვდარშობადობა	31 (2.6%)	3 (2.2%)

უნაყოფობის მკურნალობა	46 (3.9%)	12 (8.6%)*
------------------------------	-----------	------------

მონაცემები წარმოდგენილია % ან საშუალო±სტანდარტული გადახრა. *p<0.05

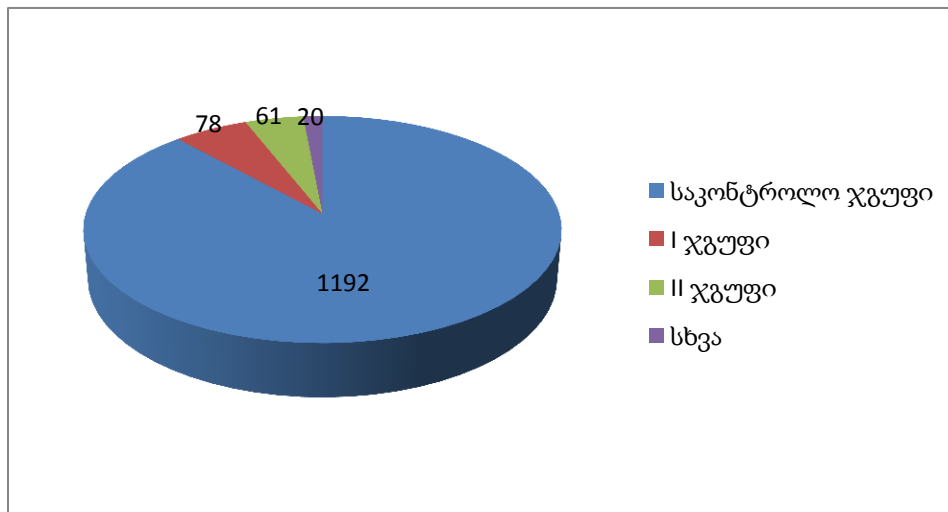
მიმდინარე ორსულობისა და მშობიარობის გართულებების და ჩანაცვლებითი თერაპიის ეფექტურობის შესასწავლად სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულები დაყვავით ორ ჯგუფად:

1 ჯგუფი – ორსულობის დროს დიაგნოსტირებული სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალები, რომელთაც არ ჩაუტარდათ ჩანაცვლებითი თერაპია (თტპ 4.1-5.0 mIU/L);

2 ჯგუფი – ორსულობის დროს დიაგნოსტირებული სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალები, რომელთაც ჩაუტარდათ ჩანაცვლებითი თერაპია (თტპ 5.0-10.0 mIU/L);

ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ორსულებმა (თტპ 0.21-4.1 mIU/L) შეადგინა **3 ჯგუფი** (საკონტროლო).

დიაგრამა 1. ორსული ქალების გადანაწილება ჯგუფებად თტპ-ის მაჩვენებლის მიხედვით



მიმდინარე ორსულობის გამოსავლის შესახებ მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 7. 1-3 ჯგუფებში ორსულობის გართულებების სიხშირის შედარებითი ანალიზის შედეგად გესტაციური დიაბეტის, პლაცენტის წინმდებარეობის, პლაცენტის აცლის და ნაადრევი მშობიარობის სიხშირის მიხედვით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა. თუმცა, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ჯგუფში, რომლებსაც ჩანაცვლებითი თერაპია არ ჩატარებიათ, გესტაციური ჰიპერტენზიის (6.41 vs. 2.93%, $P = 0.017$), სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრის (11.53% vs. 4.78%, $P = 0.002$), საკეისრო კვეთის (32.05% vs. 21.39%, $P = 0.032$) შემთხვევების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამასთან, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ჯგუფში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჩანაცვლებითი თერაპია, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღნიშნული სამეანო გართულებების სიხშირის მიხედვით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლენილა.

ცხრილი 7. სამეანო გართულებების შედარება 1-3 ჯგუფებში

გამოსავალი	სკ არანამკურნალები	სკ ნამკურნალები	საკონტროლო	<i>P</i>
გესტაციური ჰიპერტენზია	6.41%	3.27%	2.93%	0.017
გესტაციური დიაბეტი	2.56%	3.28%	3.77%	0.112
პლაცენტის წინმდებარეობა	0%	0%	0.25%	0.298
პლაცენტის აცლა	1.28%	1.63%	0.92%	0.452
სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრა	11.53%	6.55%	4.78%	0.002
ნაადრევი მშობიარობა	7.69%	8.19%	6.96%	0.794
საკეისრო კვეთა	32.05%	19.67%	21.39%	0.032

პერინატალური გამოსავლის შესახებ მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 8. 1-3 ჯგუფებში პერინატალური გართულებების სიხშირის შედარებითმა ანალიზის შედეგად ნაყოფის დისტრესის და მკვდრადშობადობის სიხშირის მიხედვით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლენილა. თუმცა, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ჯგუფში, რომლებსაც ჩანაცვლებითი თერაპია არ ჩატარებიათ, აღინიშნა საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხების (5.12% vs.2.09%, $P<0.012$), დაბადებისას მცირე წონის ბავშვების (8.97% vs.3.77%, $P<0.05$) და აპგარის შკალით დაბალი ქულით შეფასების (3.84% vs.1.43%, $P<0.05$) უფრო მაღალი სიხშირე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამასთან, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ჯგუფში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჩანაცვლებითი თერაპია აღნიშნული პერინატალური გართულებების მიხედვით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლენილა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ცხრილი 8. პერინატალური გამოსავლის შედარება 1-3 ჯგუფებში

გამოსავალი	შპ არანამკურნალები	სპ ნამკურნალები	კონტროლი	P
ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდა-განვითარების შეფერხება	5.12%	3.27%	2.09%	0.012
ნაყოფის დისტრესი	8.97%	8.19%	6.54%	0.416
მცირე წონა დაბადებისას	8.97%	4.91%	3.77%	<0.05
მკვდრადშობადობა	1.28%	1.66%	1%	0.289
მალფორმაციები	2.56%	1.64%	0.83%	0.042
აპგარის შკალით დაბალი ქულით შეფასება	3.84%	1.64%	1.43%	<0.05

არასასურველ სამეანო გამოსავალთან ასოცირებული შესაძლო რისკის ფაქტორების ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 9. დედის ასაკის, შვილოსნობის, მშობიარობისას გესტაციურ ასაკის, სხეულის მასის ინდექსის - შემადგენელი ფაქტორების გათვალისწინების შედეგად დადგინდა, რომ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ზრდის ზოგიერთი სამეანო გართულების ალბათობას. გესტაციური ჰიპერტენზიის რისკი ორჯერ უფრო მეტი იყო სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედებში ($\chi^2 = 7.143$; შშ, 2.341; 95% სი, 1.231–4.014; $P = 0.009$). ორსულ ქალებს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით ჰქონდათ სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრის უფრო მაღალი რისკი ($\chi^2 = 73.205$; შშ, 6.074; 95% სი, 3.572–9.063; $P < 0.003$). აგრეთვე დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი გამოვლენილია როგორც ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხების რისკის ფაქტორი ($\chi^2 = 12.371$; შშ, 3.122; 95% სი, 1.427–6.712; $P < 0.001$) შემადგენელი ფაქტორების გათვალისწინების შემდეგ. აღინიშნა თითქმის სამჯერ უფრო მეტი მცირე წონის ბავშვების დაბადების ალბათობა სპ მქონე დედების შემთხვევაში ეუთირეოიდულ დედებთან შედარებით ($\chi^2 = 13.142$; შშ, 2.905; 95% სი, 1.740–5.216; $P < 0.001$). ფაქტორების გათვალისწინების შემდეგ განვითარების მანკების ასოსიაცია სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზთან არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($P = 0.101$).

ცხრილი 9. დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული სამეანო გართულებების ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი

გამოსავალი	χ^2	რშ	95% სი	P
ჰესტაციური ჰიპერტენზია	7.143	2.341	1.231-4.044	0.009
სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრა	73.205	6.074	3.572-9.063	<0.003
საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხება	12.371	3.122	1.427-6.712	<0.001
მცირე წონა დაბადებისას	13.142	2.905	1.740-5.216	<0.001
განვითარების მანკი	2.687	-	-	0.101

რშ, რისკების შეფარდება; სი, სანდლობის ინტერვალი.

მაშასადამე, თუნდაც მეორე ტრიმესტრში დაწყებული ჩანაცვლებითი თერაპია მნიშვნელოვნად ამცირებს სამეანო და პერინატალური გართულებების სიხშირეს, რაც მხარს უჭერს უნივერსალური სკრინინგის სტრატეგიას.

3.3 ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების მშვილების ინტელექტუალური განვითარება

ჩვენს მიერ შექმნილი მონაცემთა ბაზიდან ორსულ ქალებში თტჰ-ის დონე შეფასებულ იქნა როგორც დედის ჰიპოთირეოზის და ამ უკანასკნელის სიმძიმის ყველაზე მგრძობიარე მაჩვენებელი. ბავშვის IQ-ს დედის ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციასთან კავშირის დასადგენად გამოვყავით შემდეგი ჯგუფები:

- 1 ჯგუფი – ბავშვები, რომელთა დედებს ორსულობის მეორე ტრიმესტრში დაუდგინდათ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი და მკურნალობა არ ჩატარებიათ;
- 2 ჯგუფი – ბავშვები, რომელთა დედებს ორსულობის მეორე ტრიმესტრში დაუდგინდათ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი და ჩატარდათ ჩანაცვლებითი თერაპია;
- 3 საკონტროლო ჯგუფი – ბავშვები, რომელთა დედებს ორსულობის დროს ჰქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქცია.

ბავშვების საშუალო ასაკი იყო 8.5 ± 0.5 წელი. სამივე ჯგუფის ბავშვების საბაზისო მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში 12. ყველა ბავშვი იყო დროული და არცერთს დაბადებისას არ ჰქონდა ჰიპოთირეოზი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება საბაზისო მაჩვენებლებში, დედის თტჰ-ის გარდა, არ აღინიშნებოდა. დედების ინტელექტუალური განვითარების კოეფიციენტი და სოციალურ-ეკონომიური სტატუსი კვლევაში გათვალისწინებული არ ყოფილა.

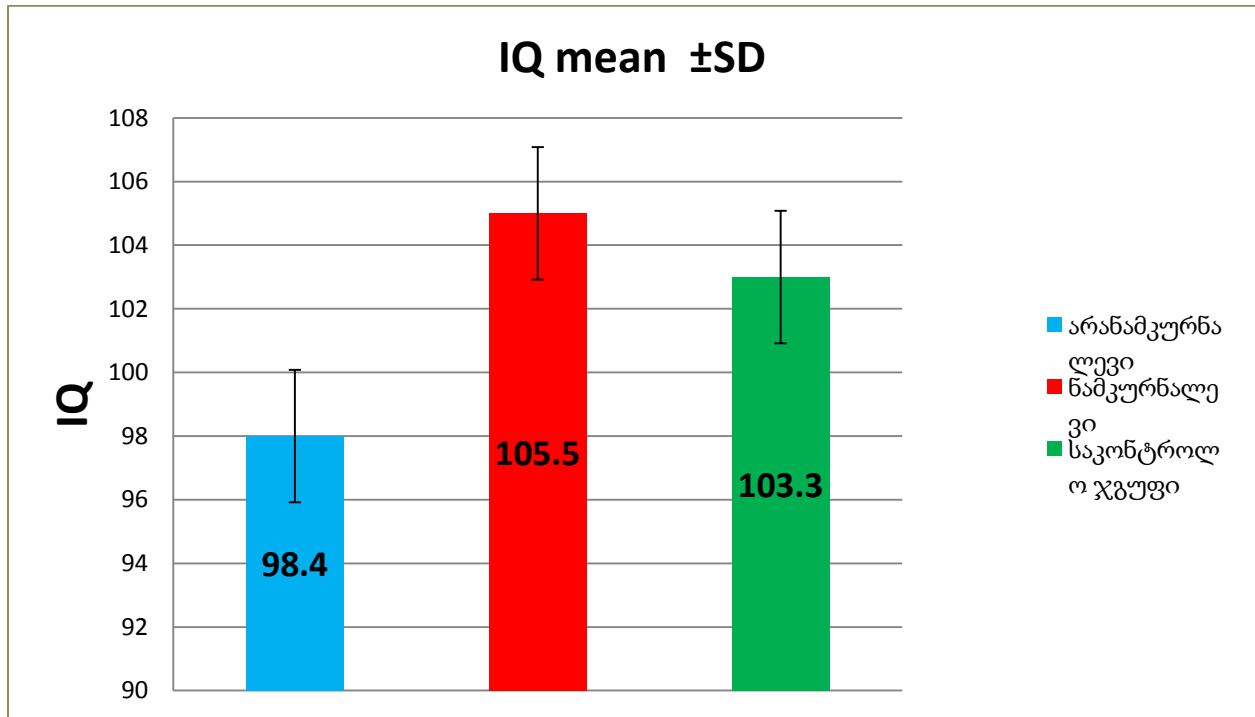
ცხრილი 10. ბავშვების საბაზისო მახასიათებლები

მახასიათებლები	I ჯგუფი n=22	II ჯგუფი n=23	III ჯგუფი n=26
ვაჟი/ქალი	10/12	11/12	13/13
ბავშვის ასაკი	8.4±0.5	8.6±0.2	8.5±0.3
დედის ასაკი ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკისას	25.1±4.9	25.3±4.7	24.8±5.3
დედის თბკ ორსულობის დროს	4.45±0.28	6.11±1.08	1.86±0.97*
გესტაციური ასაკი მშობიარობის დროს	39.3±1.5	39.1±1.4	39.4±1.3
საკეისრო კვეთა/ ფიზიოლოგიური მშობიარობა	11/11	10/13	12/14
წონა დაბადებისას (გრ)	3319±651	3341±433	3352±276
ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა (თვე)	14.4±8.3	14.1±7.6	14.7±6.6

* $p < 0.05$

ბავშვებს ჩაუტარდათ CFT-20 R ტესტი. ტესტირების შედეგად მიღებული IQ მაჩვენებლები წარმოდგენილია გრაფიკი 3.

გრაფიკი 3. CFT-20 R ტესტით მიღებული IQ შედეგები ბავშვებში



IQ მაჩვენებლების არანორმალური (Non-Gaussian) განაწილებისა და კვლევის მცირე მასშტაბის გათვალისწინებით, ჯგუფების საშუალოებს შორის განსხვავებების დასადგენად გამოვიყენეთ Mann-Whitney U ტესტი. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვებში გამოვლინდა IQ-ს ტესტირების უფრო დაბალი შედეგი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა აღნიშნული სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. ორსულობის დროს ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონაცემთა ანალიზის მიხედვით მივიღეთ მნიშვნელოვანი სხვაობა შედეგებს შორის. აღინიშნა IQ-ს მნიშვნელოვნად მაღალი მაჩვენებლები 26 ბავშვის შემთხვევაში, რომელთა დედებს აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქცია ორსულობის დროს და 23 ბავშვის შემთხვევაში, რომელთა

დედებს ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამო უტარდებოდათ ჩანაცვლებითი თერაპია, იმ ბავშვებთან შედარებით, რომელთა დედებს ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამო ჩანაცვლებითი თერაპია არ ჩატარებიათ.

შემდგომმა კვლევამ აჩვენა, რომ 22 ბავშვის 13%-ში, რომელთა დედებს ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამო ჩანაცვლებითი თერაპია არ ჩატარებიათ, IQ იყო ნაკლები 1 სტანდარტულ გადახრაზე, 7% საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებსა (III ჯგუფი) და 4% II ჯგუფთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ IQ საშუალოზე ორი სტანდარტული გადახრით ნაკლები 2-ჯერ უფრო ხშირი იყო არანამკურნალევი დედების შვილებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. საინტერესოა, რომ II ჯგუფის არც ერთს ბავშვს არ ჰქონდა IQ 2 სტანდარტულ გადახრაზე ქვევით.

ცხრილი 11. დაბალი IQ-ს სიხშირის შედარება

ჯგუფი	IQ>1SD<control mean	IQ>2SD<control mean
ჯგუფი 1	13.6%	9.01%
ჯგუფი 2	4.3%	-
ჯგუფი 3	7.7%	3.8%

ორსულობის დროს ჰიპოთირეოზის თუნდაც სუბკლინიკურმა ფორმამ შესაძლოა უარყოფითი გავლენა იქონიოს ბავშვის შემდგომ ინტელექტუალურ განვითარებაზე. ჩვენი მონაცემებიდან გამომდინარე, ორსულობის დროს დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მკურნალობა სასარგებლოა ბავშვისთვის.

თაზი 5: გამოკვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის უნივერსალური სკრინინგისა და კორექციის ეფექტურობის განსაზღვრა ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის მქონე ქალებში ორსულობისა და მშობიარობის მიმდინარეობის კლინიკური ანალიზისა და მათი შვილების IQ-ს გამოკვლევის საფუძველზე.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს მიერ ჩატარებულია 2005-2006 წლებში ქ. ბათუმის ი. ჩარკვიანის სახელობის სამშობიარო სახლის ორსულთა მეთვალყურეობის ცენტრში აღრიცხვაზე მყოფი 2876 ქალის ამბულატორიული ბარათის რეტროსპექტული ანალიზი.

მოპოვებული ინფორმაციის სტანდარტიზაციის შედეგად ჩვენს მიერ შექმნილია მონაცემთა კომპიუტერული ბაზა, რომელიც მოიცავს ქალების სოციალურ, სამეანო-გინეკოლოგიურ, კლინიკო-ლაბორატორიულ მონაცემებს, ინფორმაციას მიმდინარე ორსულობისა და მშობიარობის თავისებურებების, ახალშობილის მდგომარეობის შესახებ. გარდა ამისა, ბაზაში შეტანილია ინფორმაცია ორსულობის დროს ჰიპოთირეოზის მქონე დედების შვილების 8-9 წლის ასაკში ინტელექტუალური განვითარების შესახებ.

აღნიშნულ წლებში სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში პრენატალური გამოკვლევის პანელში გესტაციის მეორე ტრიმესტრში ჩართული იყო თირეოტროპული ჰორმონის განსაზღვრა. თირეოტროპული ჰორმონი არის თირეოიდული დისფუნქციის ყველაზე მგრძობიარე მარკერი და რეკომენდებულია როგორც ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სკრინინგის პირველი რიგის ცვლადი ორსულობის დროს (Baloch Z et al, 2003; Gilbert RM et al, 2008). ორსულობისას თირეოტროპული ჰორმონის ფიზიოლოგიური ცვალებადობის გამო, მნიშვნელოვანია მისი ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის დადგენა (Stagnaro-Green A et al, 2011; Springer D et al, 2009), რაც აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის სკრინინგის

ჩასატარებლად ნებისმიერ გეოგრაფიულ არეალში (Solberg HE, 2004; Ceriotti F, 2007; Stagnaro-Green A et al, 2011).

ჩვენი კვლევა წარმოადგენს საქართველოში, კერძოდ აჭარაში ჩატარებულ პირველ კვლევას. თირეოტროპული ჰორმონის რეფერენსული ინტერვალის დასადგენად აშშ-ს კლინიკური ბიოქიმიის ეროვნული აკადემიის (Baloch Z et al, 2003) და ჯანდაცვის და კვების კვლევის ეროვნული სამსახურის რეკომენდაციის მიხედვით (Horn PC et al, 2003) ჩვენ ორსულთა საერთო პოპულაციიდან გამორიცხვის მკაცრი კრიტერიუმების გამოყენებით შევქმენით თირეოიდული დისფუნქციის რისკის გარეშე რეფერენსული პოპულაცია. ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით გამოყოფილი პოპულაცია ეთნიკურად ჰომოგენურია. თირეოტროპული ჰორმონის რეფერენსული ინტერვალი დავადგინეთ თტჰ-ის ლოგარითმულად ტრანსფორმირებული მაჩვენებლებიდან 95% სანდოობის ინტერვალით. 2.5 და 97.5 პერცენტილით განსაზღვრულმა თტჰ-ის რეფერენსულმა ინტერვალმა ორსულობის მეორე ტრიმესტრში შეადგინა 0.21-4.1mIU/L. არ იყო ნანახი თტჰ-ის დონეების მნიშვნელოვანი ტენდენცია ორსულობის 16-დან მე-20 კვირამდე.

ჩვენი მონაცემებით თირეოტროპული ჰორმონის რეფერენსული ინტერვალი სხვა ქვეყნების მიერ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალებისაგან (Yan YQ et al, 2011; Panesar N S et al, 2001; Bocos-Terraz J P et al, 2009; Marwaha RK et al, 2008; Stricker R et al, 2007; Haddow JE et al, 2004; Kurioka H et al, 2005; Cotzias C et al, 2008; Lambert-Messerlian G et al, 2008; Hoffman Y et al, 2008; Springer D et al, 2009; Roberts W L et al, 2007; Yamamoto T et al, 1979; Soldin OP et al, 2007; Dashe JS et al, 2005; Price A et al, 2001; Dhatt GS et al, 2006; Pearce E N et al, 2008; Gilbert R M et al, 2008; Ashoor G et al, 2010; Yu B et al, 2010; Männistö T et al, 2011) ძირითადად განსხვავდება თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალის ზედა ზღვრით, რაც შესაძლოა ასახავდეს ეთნიკურ, იოდის მოხმარების, რეფერენსული პოპულაციის გამოყოფის კრიტერიუმების და გამოყენებული იმუნომეტრიული კვლევების სხვაობებს. ჩვენს მიერ დადგენილი თტჰ-ის რეფერენსული ინტერვალი შესაბამისობაშია Yu et al (2014), Hakan A et al (2013), Sprienger D et al, (2009) მიერ მიღებულ მონაცემებთან, რომლებმაც

გამოიყენეს კვლევის ანალოგიური დიზაინი. სავარაუდოდ, ზემოაღნიშნული მიზეზების გამო ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელებას ახასიათებს ფართო გეოგრაფიული ვარიაბელობა - 2.5%-დან დასავლეთის ქვეყნებში 31%-მდე აღმოსავლეთში (Glinoe D, 1997) (Karakosta P et al, 2012; Stagnaro-Green A, 2011; Männistö T et al, 2010; Skjoldebrand L et al, 1982; Su PY et al, 2011; Wang W et al, 2011). ჩვენს მიერ დადგენილი თტპ-ის რეფერენსული ინტერვალის მიხედვით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელებამ ორსულებში შეადგინა 10.9%.

კვლევაში ჩვენ არა მარტო დავადგინეთ ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალი და განვსაზღვრეთ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება ორსულებში, არამედ ასევე გამოვიკვლიეთ ჰიპოთირეოზის მცდარი დიაგნოსტიკის ალბათობა. აღნიშნული განვახორციელეთ ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის მიერ რეკომენდებული სტანდარტების, მწარმოებლის მიერ მოწოდებული არაორსული ზრდასრულებისათვის რეფერენსული ინტერვალისა და ჩვენს მიერ დადგენილი თტპ-ის ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული ინტერვალის გამოყენებით მიღებული სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელების შედარებით.

მწარმოებლის მიერ (Human Diagnostics, Weisbaden, Germany) რეკომენდებული რეფერენსული ინტერვალი არაორსული ზრდასრულებისათვის გამოიყენებოდა ჩვენს ნაშრომში არსებულ ორსულებში თირეოიდული დისფუნქციის გამოსავლენად და 0.4-5.0 mIU/L შეადგენდა. იმ შემთხვევაში თუ გამოყენებული იქნებოდა არაორსული ზრდასრულების თტპ-ის რეფერენსული ინტერვალი, მაშინ ორსულთა 5.1% არ დაუდგინდებოდა ჰიპოთირეოზის დიაგნოზი; ხოლო ამერიკის თირეოიდოლოგთა ასოციაციის მიერ რეკომენდებული თტპ-ის რეფერენსული ინტერვალის გამოყენება, გამოიწვევდა დამატებით 12.3% ორსულ ქალში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ჰიპერდიაგნოსტიკას. მიღებული სხვაობები არის სტატისტიკურად სარწმუნო.

ჩვენს მიერ დადგენილ რეფერენსულ ინტერვალებსა და მწარმოებლის მიერ არაორსული ზრდასრულებისთვის მოწოდებულ ინტერვალებს, ასევე ამერიკის

თირეოიდოლოგთა ასოციაციისა და სხვა ქვეყნების მიერ რეკომენდებულ რეფერენსულ ინტერვალებს შორის სხვაობები, წარმოადგენს კიდევ ერთ მტკიცებულებას ლაბორატორიული და გეოგრაფიული რეფერენსული ინტერვალების გამოყენების მნიშვნელობისა, რათა თავიდან აცილებული იქნეს თირეოიდული დისფუნქციის მქონე ორსული ქალების არასწორი კლასიფიკაცია.

დღეისათვის, ორსულობის დროს თირეოიდული ფუნქციის სკრინინგთან მიმართებაში გამოკვეთილია ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო მიდგომა: უნივერსალური სკრინინგი და მაღალი რისკის ჯგუფის გამოკვლევის სტრატეგია. ზოგიერთი კლინიცისტი მხარს უჭერს ყველა ორსული ქალის გამოკვლევას პირველ ანტენატალურ ვიზიტზე, კერძოდ გესტაციის მე-9 კვირაზე (Stagnaro-Green A et al, 2011), როდესაც სხვები (De Groot L et al, 2012) იკვლევენ მხოლოდ თირეოიდული დისფუნქციის მაღალი რისკის მქონე ორსულ ქალებს. თუმცა, მხოლოდ მაღალი რისკის მქონე ორსული ქალების გამოკვლევამ შესაძლოა დიაგნოზის გარეშე დატოვოს თირეოიდული დისფუნქციის მქონე ორსულთა დიდი ნაწილი (Vaidya B et al, 2007; Horacek J et al, 2010), რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სხვადასხვა გართულება დედის, ნაყოფისა და ახალშობილის მხრივ.

ჩვენს მიერ დადგენილი რეფერენსული ინტერვალის საფუძველზე ჩატარებულია უნივერსალური სკრინინგისა და მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიის ეფექტურობის შედარება ორსულებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად. მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სკრინინგი რეკომენდებულია ორსულობის ადრეულ ვადებზე (Stagnaro-Green A et al, 2011), ხშირად ორსულ ქალებს განვითარებად ქვეყნებში არ უტარდებათ პრენატალური გამოკვლევა და შესაბამისი მკურნალობა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, კერძოდ ჰიპოთირეოზი (როგორც მანიფესტირებული, ისე სუბკლინიკური) რჩება არადიაგნოსტირებული და შესაბამისად არანამკურნალევი ორსულობის ბოლომდე. ამიტომ თირეოიდული სკრინინგი მნიშვნელოვანია ორსულობის ყველა ეტაპზე. ჩვენს მიერ შესწავლილ ორსულთა პოპულაციაში ქალების უმრავლესობას ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის

გამოკვლევა პირველად ჩატარდა ორსულობის მეორე ტრიმესტრში (16-20 კვირა).

ჩვენი მონაცემების მიხედვით, მიზნობრივი სკრინინგის გამოყენებით, როგორც ეს ამერიკის თირეოდოლოგთა ასოციაციის და ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების გზამკვლევითაა მოწოდებული, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების დაახლოებით ერთი მესამედი დარჩებოდა არადიაგნოსტირებული. ჩვენი მონაცემები შესაბამისობაშია სხვა ავტორების (Wang W et al, 2011; Negro R et al, 2010) მიერ მიღებულ შედეგებთან. თუმცა Potlukova-ს და თანაავტორების მონაცემებით, ATA-ს გზამკვლევში დამატებითი რისკის-ფაქტორის (ასაკი 30 წელზე ზევით) ჩართვამ (Potlukova E 2012) გაზარდა მიზნობრივი სკრინინგის სტრატეგიით თირეოდოლოგიური პათოლოგიის მქონე ორსული ქალების გამოვლენა 37.3-დან 72.6 % მდე. მაგრამ ავტორები მიუთითებენ, რომ ეს მონაცემები ღირებულია მხოლოდ შედარებით ასაკოვანი (საშუალო ასაკით 31 წელი) ორსული ქალების პოპულაციისათვის. და თუკი საშუალო ასაკი არის უფრო დაბალი, სკრინინგის შედეგად გამოვლენილი ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების წილი მცირდება. ჩვენს კვლევაში ორსული ქალების საშუალო ასაკი იყო 24.8 ± 5.3 წელი (მხოლოდ 18.5 % იყო 30 წელზე ზევით); მიზნობრივი სკრინინგის ეფექტურობა ჩვენს კვლევაში შესაძლოა შემცირებულიყო იმიტომ, რომ ორსულთა პოპულაციის საშუალო ასაკი იყო 30 წელზე ნაკლები.

ჩვენი კვლევის მონაცემებიდან გამომდინარე უნივერსალურ სკრინინგს მიზნობრივ სკრინინგთან შედარებით აქვს აშკარა უპირატესობა და მიზანშეწონილია მისი დანერგვა ყოველდღიურ პრაქტიკაში ორსულებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად.

ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოვლენის და მისი მკურნალობის მნიშვნელობის შესაფასებლად ჩვენ შევისწავლეთ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების ორსულობისა და მშობიარობის მიმდინარეობის თავისებურებები და მათი 8-9 წლის ასაკის შეიღების ინტელექტუალური განვითარების დონე ანალიზის საფუძველზე.

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის უარყოფითი გავლენა დედისა და პერინატალურ გამოსავალზე არ არის მკაფიოდ განსაზღვრული. მაშინ როდესაც ზოგი კვლევით (Cleary-Goldman J et al, 2008; Casey BM et al, 2006) არ გამოვლინდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის უარყოფითი გავლენა სამეანო გამოსავალზე, რიგი კვლევებით დადგინდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ასოციაცია სამეანო და პერინატალურ გართულებებთან, ისეთი როგორცაა გესტაციური ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია, გესტაციური დიაბეტი, პლაცენტის ნაადრევი აცლა, ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხება, მცირე წონა დაბადებისას, მკვდრადშობადობა (Tudela CM et al, 2012; Dashe JS et al, 2006; Wilson KL et al. 2012; Ashoor G et al, 2010).

ჩვენს კვლევაში გესტაციური ჰიპერტენზიის გავრცელება სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში იყო სტატისტიკურად უფრო მაღალი ვიდრე ეუთირეოიდულ და ლევოთიროქსინით ნამკურნალევე ორსულ ქალებში. შემადგენელი ფაქტორების, ისეთის როგორებიცაა დედის ასაკი, შვილოსნობა, მშობიარობის ვადა, გათვალისწინებით გესტაციური ჰიპერტენზიის ასოციაცია სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზთან კიდევ უფრო ძლიერდება. Taddei S et al, მიერ მოლეკულური კვლევით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში დადგენილია ენდოთელიუმის მიერ აზოტის ოქსიდის სეკრეციის დაქვეითებასთან დაკავშირებული ვაზოდილატაციის დარღვევა, რომელიც შექცევადი არის ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი მკურნალობის ფონზე.

სხვადასხვა ავტორის მიერ (Casey BM et al, 2007) (Tudela CM et al, 2012) (Abassi-Ghanavati M et al, 2010) (Cleary-Goldman J et al, 2008) აღწერილია სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული გესტაციური დიაბეტის მაღალი რისკი. Tudela CM et al, 2012 მონაცემების მიხედვით დიდ პოპულაციურ კვლევაში, რომელიც მოიცავდა 24883 ქალს, გესტაციური ჰიპერტენზიის რისკი იყო დადებით კორელაციაში თტპ-ის კონცენტრაციის ზრდასთან. Cleary-Goldman J et al, კვლევაში ნახვენებია გესტაციური დიაბეტის მაღალი რისკი ასოცირებული მანიფესტირებულ ჰიპოთირეოზთან, ხოლო მსგავსი ასოციაცია არ იყო ნანახი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს. ჩვენი კვლევით ასევე არ გამოვლინდა

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავლენა გესტაციური დიაბეტის განვითარებაზე. ჰიპოთირეოზსა და გესტაციურ დიაბეტს შორის კავშირი ზემოაღნიშნულ კვლევებში შესაძლოა აიხსნას სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის განმსაზღვრელი თირეოტროპული ჰორმონის ზედა ზღვრის უფრო მაღალი მაჩვენებლების გამოყენებით.

ჩვენი კვლევით დადგენილია სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრის მაღალი რისკი არანამკურნალევ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში, რომელიც არ იცვლება დედის ასაკთან, შვილოსნობასთან და სხვა შემადგენელი ფაქტორებთან დაკავშირებით და შესაბამისობაშია დიდი კოჰორტული კვლევის შედეგებთან (Tirosh D et al, 2013), რომელშიც აღნიშნულია სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრის უფრო მაღალი სიხშირე ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში.

საკეისრო კვეთის სიხშირე ჩვენს კვლევაში იყო მნიშვნელოვნად მაღალი არანამკურნალევ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსული ქალების ჯგუფში და ყველაზე ხშირად საკეისრო კვეთის ჩვენებას წარმოადგენდა ნაყოფის დისტრესი. ანალოგიური შედეგები მიღებული არის სხვა კვლევებშიც (Sahu et al, 2010; Idris I et al, 2005). ნაყოფის დისტრესისა და საკეისრო კვეთის მაღალი სიხშირე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულ ქალებში შესაძლოა განპირობებული იყოს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის გავლენით პლაცენტაზე (Wasserstrum N et al, 1995).

ნაყოფის საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხების სიხშირე ორსულობის მეორე ტრიმესტრში შემადგენელი ფაქტორების გათვალისწინებით ჩვენს კვლევაში, დაახლოებით 3-ჯერ უფრო მეტი იყო სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულებში, ვიდრე ნამკურნალევ და ეუთირეოიდულ ქალებში. ანალოგიური შედეგები აღწერილი არის სხვა კვლევებშიც. Ohashi M et al, 2013 აღნიშნეს საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხება თირეოიდული დისფუნქციის მქონე ორსულების 25%-ში, და 16.52 % ჰიპოთირეოზის სუბკლინიკური ფორმის ქალებში.

ასევე, ჩვენ დავადგინეთ, რომ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი ასოცირებულია მცირე წონის ახალშობილების დაბადების მნიშვნელოვან რისკთან, რაც შეესაბამება Leung AS და თანაავტ. მიერ მიღებულ შედეგებს (Leung et al,1994). მცირე წონის ახალშობილების სიხშირე იყო თითქმის 3-ჯერ უფრო მაღალი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულ ქალებში, ვიდრე ეუთირეოიდულ და ქალებში რომლებსაც ჩაუტარდათ ჩანაცვლებითი მკურნალობა ლევოთიროქსინით. მიღებული შედეგები ადასტურებს, რომ ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების მცირე წონის ახალშობილების სიხშირის ზრდა დაკავშირებულია აღნიშნულ თირეოიდულ დარღვევასთან.

ჩვენს კვლევაში მკვდრადშობადობის სიხშირე იყო უფრო მაღალი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ორსულებში ეუთირეოიდულ და ნამკურნალე ორსულ ქალებთან შედარებით, თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და შესაძლოა განპირობებული ყოფილიყო სხვადასხვა გართულებების ერთობლიობით. Casey და თანაავტ. კვლევით (Casey BM et al, 2005), ასევე არ გამოვლინდა მკვდრადშობადობის კავშირი თირეოიდულ სტატუსთან.

ჩვენი კვლევით გამოვლინდა დედის სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ასოციაცია ახალშობილის 1 წუთზე აპგარის შკალით დაბალი ქულით შეფასებასთან. Saki et al (2014) მონაცემებით სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ახალშობილებს აღენიშნათ აპგარის შკალით დაბალი ქულით შეფასების 2.15-ჯერ უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე ეუთირეოიდული ქალების ახალშობილებში.

ჩვენს მიერ გამოვლენილი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ასოციაცია არასასურველ სამეანო და პერინატალურ გამოსავალთან და ჩანაცვლებითი მკურნალობის ეფექტურობა საფუძველს გვაძლევს რეკომენდაცია გავუწიოთ უნივერსალური სკრინინგის სტრატეგიას ორსულებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად.

უნივერსალური სკრინინგის ჩატარების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კრიტერიუმი გარდა ზემოაღნიშნული კრიტერიუმებისა არის დედის სუბკლინიკური

ჰიპოთირეოზის შესაძლო გავლენა ბავშვის შემდგომ ინტელექტუალურ განვითარებაზე.

რეტროსპექტული კვლევების შედეგად ნაჩვენებია, რომ ორსულობის დროს სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების შვილებს აღენიშნებოდათ ფსიქონევროლოგიური ჩამორჩენა. დიდი კვლევა-შემთხვევა კვლევების მონაცემებით ნაჩვენებია IQ 7 ქულით დაბალი მაჩვენებლები და ჩამორჩენა მოტორულ, მეტყველების და ყურადღების კონცენტრაციაში არანამკურნალევი დედების 7-9 წლის ასაკის ბავშვებში (Haddow JE et al, 2006).

კონტროლირებადი ანტენატალური თირეოიდული სკრინინგის (CATS) წინასწარი მონაცემებით, დადგენილია რომ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების (რომელთა მკურნალობა დაიწყო გესტაციის 16 კვირიდან) 3,5 წლის ბავშვების IQ მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა არანამკურნალევი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვების IQ-გან.

ჩვენს კვლევაში ინტელექტუალური განვითარების შეფასება 8-9 წლის ასაკის ბავშვებში მოვახდინეთ CFT 20-R ტესტის მეშვეობით. ნაჩვენებია, რომ ნამკურნალევი დედების და საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებში IQ-ს საშუალო და სტანდარტული გადახრა იყო მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი, ვიდრე არანამკურნალევი დედების ბავშვებში. აღსანიშნავია, რომ IQ საშუალოზე ორ სტანდარტულ გადახრაზე დაბალი 2-ჯერ უფრო ხშირი იყო არანამკურნალევი დედების ბავშვებში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

ბავშვის ინტელექტუალური განვითარების მაჩვენებლის 5 ქულით დაქვეითება შესაძლოა კლინიკურად უმნიშვნელო იყოს ინდივიდისთვის, მაგრამ მნიშვნელოვანი პოპულაციისთვის (Stagnaro-Green A, 2012). და თუკი მთელი პოპულაცია აღმოჩნდება ამ რისკის ქვეშ, შედეგად მოსახლდრე მდგომარეობის მქონე ბავშვების გამოვლენის ალბათობა გაიზრდება, ხოლო მაღალი IQ-ს მქონე ბავშვების რაოდენობა შემცირდება. იმ შემთხვევაში თუ ეს მოვლენა იქონიებს პერმანენტულ ხასიათს, შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული სოციალური და ეკონომიური პრობლემები (Haddow J et al, 2010).

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის კლინიკური შედეგების და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის მათი მნიშვნელობის გათვალისწინებით პრენატალური უნივერსალური სკრინინგი წარმოგვიდგება როგორც გამართლებული მიდგომა.

დასკვნები:

1. ორსულობის დროს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის არასწორი ინტერპრეტაციის თავიდან აცილების თვალსაზრისით უპირატესობა ენიჭება თტპ-ის ლოკალურად მიღებული ტრიმესტრ-სპეციფიური რეფერენსული მაჩვენებლების გამოყენებას;
2. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მაღალი გავრცელება, სხვა მხრივ ასიმპტომურ ორსულ ქალებში, უდავოდ მიუთითებს უნივერსალური სკრინინგის მიზანშეწონილობაზე;
3. თირეოიდული დისფუნქციის ასოციაცია ორსულობის სხვადასხვა უარყოფით გამოსავალთან წარმოადგენს დამატებით არგუმენტს დედის თირეოიდული ფუნქციის უნივერსალური სკრინინგის აუცილებლობასთან დაკავშირებით;
4. ორსულობის დროს არანამკურნალევი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე დედების ბავშვებში არსებითად მაღალია ინტელექტუალური განვითარების შეფერხების ალბათობა;
5. ორსულებში ადეკვატურად ნამკურნალევი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი არ არის დედის, ახალშობილისა და ბავშვის მხრიდან გართულებების აღმოცენების მნიშვნელოვანი პრედიქტორი.
6. იმის გათვალისწინებით, რომ მხოლოდ მაღალი რისკის ჯგუფის ორსული ქალების გამოკვლევის სტრატეგიასთან შედარებით უნივერსალურ სკრინინგს აქვს აშკარა უპირატესობა, მიზანშეწონილია ამ უკანასკნელის დანერგვა ყოველდღიურ პრაქტიკაში ორსულებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- სკრინინგული პროგრამის დანერგვის დროს მიზანშეწონილია, რომ თირეოტროპული ჰორმონის ნორმატიული მაჩვენებლების ინტერპრეტაცია დაფუძნებული იყოს ლოკალურად დადგენილ ტრიმესტრ-სპეციფიურ რეფერენსულ ინტერვალებზე;
- ორსულთა უნივერსალური სკრინინგის უპირატესობათა გამო მიზანშეწონილია მარტივი საინფორმაციო ტრეინინგ პროგრამების შემუშავება პირველადი რგოლის ექიმებისთვის, მეანებისა და ენდოკრინოლოგებისთვის და უნივერსალური სკრინინგის პრაქტიკული მნიშვნელობის გამოყენება მათ ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში.

ბამოყენებული ლიტერატურა

მ. გორდელაძე, მ. გუმბერიძე “თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზის სკრინინგი და მკურნალობა ახალშობილებში” – 2011 წელი.

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A & Levalle O. " Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy." *Thyroid*, 2002: 63-68.

Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P and Levalle O. "Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility". *Gynecological Endocrinology*. 2007: **23** 279–283.

Abassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. "Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies". *Obstetric and Gynecology*, 2010;116:381–6.

Ain KB, Mori Y, Refetoff S. "Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 1987: 689.

Ain KB, Refetoff S. "Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 1988: 1037.

Alegakis D, Karakosta P, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. "Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2012.: 4464–4472.

Alexander, EK. "Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy ." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010: 1575-1577.

Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. "Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening." *Journal of Medical Screening*, 2000: 127-130.

Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, Plana E, Rebagliato M, Sunyer J. "Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring". *European Journal of Endocrinology*, 2009: **160** 423-429.

- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S & Déry V. "Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years." *Bulletin of the World Health Organization*, 2008: 317-319.
- Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. "Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation and subsequent fetal death." *Thyroid.*, 2010.: 989-993.
- Auso, E., Lavado-Autric, R., Cuevas, E. et al. " A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration." *Endocrinology.*, 2004.: 4037–4047.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. "Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease." *Thyroid*, 2003: 3-126.
- Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. "Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring." *Thyroid.*, 2011.: 1143–1147.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. "Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death." *European Journal of Endocrinology.*, 2009: 985-991.
- Berbel, P, Auso, E., Garcia-Velasco, J.V. et al. "Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex." *Neuroscience*, 2001: 383–394.
- Berbel P, Mestre J.L, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzalez-Torga A, de Escobar G.M. "Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation". *Thyroid.* 2009; 19:511–519.
- Bernal, J., Guadano-Ferraz, A. & Morte, B. "Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. ." *Thyroid*, 2003: 1005-1012.
- Bernal., J. "Thyroid hormone receptors in brain development and function." *Endocrinology & Metabolism.*, 2007: 249–259.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. "National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 777-784.
- Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. "Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function." *Obstetric and Gynecology*, 2003: 232-241.
- Bocos-Terraz J P, S. Izquierdo-Álvarez, J. Bancalero-Flores et al. "Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women." *BMC Research Notes*, 2009: 237.

Bonita R, Beaglehole R & Kjellström T. "In Basic Epidemiology, 2nd edn. ." *Geneva: World Health Organization*, , 2006.

Brent G. "Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:39-41.

Buimer M, van Wassenaer AG, Ganzevoort W, Wolf H, Bleker OP, Kok GH. "Transient hypothyroxinemia in severe hypertensive disorders of pregnancy". *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106: 973-979

Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. "The Placenta as a Compensatory Iodine Storage Organ." *Thyroid.*, 2011: 541-546.

C Li, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. "Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014: 73-79.

Canaris CJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. "The colorado thyroid disease prevalence study." *Arch intern Med* , 2000: 526-543.

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. "Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes." *Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 2005: 239-245.

Casey BM, Tudela CM, , McIntire DD, Cunningham FG. "Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes." *Obstetrics and Gynecology.*, 2012: 983-988.

Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al. "Autoimmune hypophysitis." *Endocrine Review.*, 2005: 599.

Cerioti F. Prerequisites for use of common reference intervals. *The Clinical Biochemist. Reviews* 2007 28 115–121.

Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. "The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus." *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 2009: 45-54.

Chan, S., Kachilele, S., McCabe, C.J. et al. (2002) Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Research. Dev* Chan, S., Kachilele, S., McCabe, C.J. et al. "Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex." *Brain Research. Developmental Brain Research*, 2002: 109–116.

Choufoer, J.C., Vanrhijn, M. & Querido, A. "Endemic goiter in Western New Guinea. II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1965: 385–402.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. "Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome." *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008: 85-92.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. "Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome." *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008.: 85-92.

Cotzias C, S. J. Wong, E. Taylor, P. Seed, and J. Girling. "A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy." *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2008: 61-66.

Dafnis E, Sabatini S. "The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. ." *American Journal of Medical Science*, 1992: 184-205.

Dashe J S, Casey BM, C. E. Wells et al. "Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges." *Obstetrics and Gynecology*, 2005: 753-757.

Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. "Hypothyroidism complicating pregnancy." *Obstetrics and Gynecology*, 1988: 108-112.

de Escobar, G.M., Obregon, M.J. & del Rey, F.E. "Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Practice & Research." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004.: 225–248.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel S et al. "Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 2543-2565.

De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio SL, DeDominici R, Priolo AM and Vermiglio F. "Thyroid function in women found to have early pregnancy loss". *Thyroid*, 2010: **20** 633–637.

Demers LM and Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clinical Endocrinology* 2003 **58** 138–140.

Dhatt G S, G. Griffin, and M. M. Agarwal. "Thyroid hormone reference intervals in an ambulatory Arab population on the Abbott Architect i2000 immunoassay analyzer." *Clinica Chimica Acta*, 2006: 226-229.

Di Renzo GC, Roura LC (2006) European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm B (2006). "Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. ." *Journal of Perinatal Medicine* 359–366 .

Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. "Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis". *European Journal of Endocrinology*, 2008 Jun;158(6):841-51

Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, et al. "Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 1536–1546 .

Escobar del Rey, F., Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J. " Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000: 3975–3987.

F, Tortosa. "Subclinical thyroid dysfunction in pregnancy." *Endocrinology and Nutrition*, 2011: 255-257.

G.Y H (2003) In: Le J, Xie X, Feng YJ, editors. "Abnormal Pregnancy Time." *Gynecology and Obstetrics. 6th ed. Beijing: The Peopel's Health Press*, 2003): 92–93.

Galofré Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A, Lajo Morales T & Tortosa Henzi F. "Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of subclinical thyroid dysfunction in pregnancy." *Endocrinología y Nutrición*, 2009: 85-91.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA & Woeber KA. "Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association." *Endocrine Practice*, 2012: 988-1028.

Gharami, K. & Das, S. "Thyroid hormone-induced morphological differentiation and maturation of astrocytes are mediated through the beta-adrenergic receptor." *Journal of Neurochemistry*, , 2000.: 1962–1969.

Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Visser TJ, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hooijkaas H, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, van der Ende J, de Rijke YB, Tiemeier H. "Maternal thyroid function during pregnancy and behaviora problems in the offspring: the generation R study.1." *Pediatric Research.*, 2011.: 454–459.

Gilbert R M, Hadlow N C, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown S J, Stuckey B J, Lim E M. "Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women." *Medical Journal of Australia*, 2008: 250-253.

Gilbert, M.E., Rovet, J., Chen, Z. et al. "Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences." *Neurotoxicology*, 2012.: 842–852.

Glinoe D, De Nayer P, Robyn C et al. " Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. ." *Journal of Endocrinological Investigation*., 1993: 881.

Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A et al. "Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo b-estradiol administration. ." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*., 1977: 807.

Glinoe D, Spencer CA. "Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?" *Nature Reviews. Endocrinology*, 2010.: 526-529.

Glinoe, D. "The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology." *Endocrine reviews*, 1997: 404-433.

Glinoe., D. "Increased TBG during pregnancy and increased hormonal requirements." *Thyroid*., 2004: 179.

Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR and Pulkkinen AJ. "The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy." *Journal of Medical Screening*., 2004: 170-174.

Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Kloza EM, Williams J., "Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006: 471-474.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. "Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child." *New England Journal of Medicine*., 1999.: 549-555.

Hallengren B, Lantz M, Andreasson B & Grennert L. "Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy." *Thyroid*, 2009: 391-394.

Henn W. "Consumerism in Prenatal Diagnosis: A Challenge for Ethical Guidelines". *Journal of Medical Ethics*, 2000 **26** (6): 444–6.

Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. "Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood the generation R study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*., 2010.: 4227–4234.

Hershman JM. " Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid." *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and in Clinical Endocrinology and Metabolis: the thyroid and pregnancy.*, 2004: 249-264.

Hoffman, Gong Y and B. R. "Free thyroxine reference interval in each trimester of pregnancy determined with the Roche Modular E-170 electrochemiluminescent immunoassay." *Clinical Biochemistry*, 2008: 902-906.

Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. "Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding". *Europen Journal of Endocrinology*, 2010;163:645-650.

Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. "Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. ." *Journal of Clinical Endocrinology*, 2005: 560-565.

Iskaros, J., Pickard, M., Evans, I. et al. "Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2000.: 2620–2623.

J, Horn P S and Pesce A. "Reference intervals: an update." *Clinica Chimica Acta*, 2003: 5-23.

JMJ Wilson, Jugner G. "In Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Chronicle Geneva: World Health Organization." *Public Health Papers, no. 34.*, 1968: 473.

Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardón A, Riaño Galán I, Sunyer J. "Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment." *Epidemiology.*, 2013.: 150-157.

Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. "Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. ." *Thyroid*, 2007: 303-311.

Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. "Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 4464-4472.

Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. "Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection." *Journal of Fertility and Sterility*, 2011: 1650-1654.

Kjellström T, Beaglehole R, Bonita R. " In Basic Epidemiology." *Geneva: World Health Organization.*, 1993.

Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, et al. "Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995, 173: 1532–1539.

Konstantinos A, Toulis MD, Stagnaro-Green A, Negro R. "Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta analysis." *Journal of Endocrine Practice.*, 2012.

Kooij L, Tymstra T, Berg P. "The attitude of women toward current and future possibilities of diagnostic testing in maternal blood using fetal DNA". *Prenatal Diagnostic*, 2009 **29** (2): 164–8.

Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. " Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the generation R study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013: 3678-3686.

Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. "Thyroid function and human reproductive health." *Journal of Endocrine Review*, 2010: 702-755.

Kurioka H, K. Takahashi, and K. Miyazaki. "Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period." *Endocrine Journal*, 2005: 587-591.

Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Cleary-Goldman J, Malone FD, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. "Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome." *Obstetric and Gynecology.*, 2008: 349-353.

Laurberg P, Andersen S L, Pedersen IB, Andersen S and Carle A. "Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests." *Clinical Endocrinology*, 2012: 297-304.

Lavado-Autric, R., Auso, E., Garcia-Velasco., et al. "Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny." *Journal of Clinical Investigations.*, 2003: 1073–1082.

Lazarus, JH. "Thyroid disease in pregnancy and childhood." *Minerva Endocrinologica*, 2005: 71087.

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. "Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies." *Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 1994.: 349-535.

Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. "20. «Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? ." *Journal of Clinical Endocrinology and ZMetabolism*, 2014: 73-79.

Li H, Patel J, Mortimer RH, Richard K. "Ontogenic changes in human placental sodium iodide symporter expression." *Placenta.*, 2012.: 946-948.

Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T. "Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months." *Clinical Endocrinology.*, 2010: 825-829.

Lima, F.R., Gervais, A., Colin, C. et al. "Regulation of microglial development: a novel role for thyroid hormone." *The Journal of Neuroscience.*, 2001.: 2028–2038.

Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K and Ito K. "Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny." *Archives of Internal Medicine*, 1994: 785-787.

Malone FD, Cleary-Goldman, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton. "Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome." *Obstetrics and Gynecology.*, 2008: 85-92.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal*, 2013: 2159-2219.

Mandel S J, Spencer C A, Hollowell G J. "Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible?" *Thyroid*, 2005: 1544-1553.

Mandel, S J. "Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects." *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2004;: 213-224.

Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. "Thyroid disease and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2013.: 2725-2733.

Männistö T, Surcel H M, Ruokonen A et al. "Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population." *Thyroid*, 2011: 291-298.

Männistö T, Vaarasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto E. "Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2010: 1084-1094.

Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. "Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective

population-based cohort study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009: 772-779.

Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. "Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women." *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008: 602-606.

Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. "Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. ." *Journal of Reproductive Medicine*, 2006: 59-63.

Menon R, Fortunato SJ. "Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* , 2007: 467–478.

Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolfino M, et al. "13. †Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. ." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008: 2616-2621.

Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. "High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. ." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013: 3694-3701.

Morreale de Escobar G, Obregon MJ &Escobar del Rey F. "Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?" *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000: 3975-3987.

Morreale De Escobar G, Obregon MJ &Escobar del Rey F. "Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development." *Best practice &Research*, 2004: 225-248.

Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J. & Escobar del Rey, F. "Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,, 2000: 3975–3987.

Munoz, A. & Bernal, J. "Biological activities of thyroid hormone receptors." *European Journal of Endocrinology*, 1997.: 433–445.

N. S. Panesar, C. Y. Li, and M. S. Rogers. "Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women." *Annals of Clinical Biochemistry*, 2001: 329-332.

Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A and DazziD. "Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function". *Journal of Endocrinological Investigation* 2007:**30** 3–8.

- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. "Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2010.: 1699–1707.
- Negro R. "Thoughts about the 'Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function' Study". *European Thyroid Journal*. 2012 Jul; **1(2)**: 132–133.
- "Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization Technical Report Series 2000; 894
- Obregon, M.J. , Morreale de Escobar, G., M.J. & Escobar del Rey, F. "Role of thyroid hormone during early brain development." *European Journal of Endocrinology.*, 2004.: 25-37.
- Ohashi M, Furukawa S, Michikata K, Kai K, Sameshima H, et al. "Risk-Based Screening for Thyroid Dysfunction during Pregnancy". *Journal of Pregnancy*, 2013: 619718.
- Oppenheimer L, Society of O, Gynaecologists of C (2007). ") Diagnosis and management of placenta previa." *Canadian Journal of Obstetric and Gynecology*, 2007: 261–273.
- Palomaki GE, Williams, Allan WC, Haddow JE, JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. "Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening." *Journal of Medical Screening.*, 2000: 127-130.
- Panesar NS, Li Cy and Rogers MS. " Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women." *Annals of clinical biochemistry.*, 2001: 329-332.
- Panesar NS, Li CY, Rogers MS. "Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women." *Annals of clinical biochemistry.*, 2001: 329-332.
- Patel, J., Landers, K., Li, H. et al. "Thyroid hormones and fetal neurological development." *Journal of Endocrinology*, 2011: 1-8.
- Pearce E N, Oken E, Gillman M W et al. "Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use." *Endocrine Practice*, 2008: 33-39.
- Polzin WJ, Brady K. "The etiology of premature rupture of the membranes." *Clinical obstetric and gynecology*, 1998: 810–816 .
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. "The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy". *Nature clinical practice*. 2008;**4**:394–405.
- Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, et al. "Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 1945–1952 .

Price A, Obel O, Cresswell J et al. "Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women." *Clinica Chimica Acta*, 2001: 91-98.

Qin C, Zhou M, Callaghan WM, Posner SF, Zhang J, et al. "Clinical indications and determinants of the rise of cesarean section in three hospitals in rural China". *Maternal Child Health Journal*, 2012, 16: 1484–1490.

Resnik R. "Intrauterine growth restriction." *Obstetric and Gynecology*, 2002: 490–496 .

Radetti G, Gentili L, Paganini C, Oberhofer R, Deluggi I and Delucca A. "Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy." *Minerva Pediatrics*, 2000: 691-698.

Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. " Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. ." *Obstetrics and Gynecology*, 2007: 369-377.

Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. "6. Reid SM, Middleton P, Cossich MC Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. ." *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.

Roberts, La'ulu S L and W. L. "Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity." *Clinical Chemistry*, 2007: 1658-1664.

Roti E, Fang SL, Emerson CH, Braverman LE. "Human placenta is an active site of thyroxine and 3, 3', 5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1981: 498-501.

Roti E, Gnudi A, Braverman LE. "The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function." *Endocrine Review.*, 1983.: 131-149.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, et al. "Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus." *Clinical chemistry*, 2011: e1–e47 .

Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. "Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. ." *Archives Gynecology Obstetrics Journal*, 2010: 215-220.

Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. "Thyroid associated components in serum during normal pregnancy". *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100(4):504–11.

Silvio R, K. J. Swapp, S. L. La'ulu, K. Hansen-Suchy, and W. L. Roberts. "Method specific second-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine." *Clinical Biochemistry*, 2009: 750-753.

- Smith GC, Fretts RC. " Stillbirth." *Lancet*, 2007: 1715–1725.
- Smits G, Govaerts C, Nubourgh I, Pardo L, Vassart G, Costagliola S. "Lysine 183 and glutamic acid 157 of the TSH receptor: two interacting residues with a key role in determining specificity toward TSH and human CG." *Molecular Endocrinology.*, 2002: 722.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004 42 710–714.
- Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. " Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide." *The Drug Monitoring*, 2007: 553-559.
- Spong, CY. "Subclinical hypothyroidism: should all pregnant women be screened?" *Obstetrics and Gynecology*, 2005: 235-236.
- Springer D, T. Zima, and Z. Limanova. "Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy." *European Journal of Endocrinology*, 2009: 791-797.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan Set al. "Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum." *Thyroid*, 2011: 081-1125.
- Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: Where are we at a generation later? *J Thyroid Res.* 2011;2011:841949.
- Stagnaro-Green, A. "Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012: 2619-2622.
- Stagnaro-Green A. "Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy." *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2011: 478–487.
- Stagnaro-Green A. Chen X. Bogden JD. Davies TF. Scholl TO. "The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery". *Thyroid.* 2005;15:351–357.
- Stricke Rr, M. Echenard, R. Eberhart et al. "Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals." *European Journal of Endocrinology*, 2007: 509-514.
- Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, et al. " Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011: 3234-3241.

- Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, et al. " Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003 88: 3731–3737.
- Thung SF, Funai EF, Grobman WA. " The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism." *American journal of obstetric and gynecology*, 2009: 61–267.
- Tirosh D, Benshalom-Tirosh N, Novack L, Press F, Beer-Weisel R, et al. "Hypothyroidism and diabetes mellitus - a risky dual gestational endocrinopathy". *PeerJ*, 2013 1: e52.
- Tortosa F. "Subclinical thyroid dysfunction in pregnancy." *Endocrinology and nutrition*, 2011: 2619-2622.
- Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. "Infertility and thyroid disorders". *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* . 2006: **18** 446–451.
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. "Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes." *Obstetrics and Gynecology*, 2012: 983-988.
- Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Mannisto T, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, SuvantoLuukkonen E. "Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 2009: 772-779.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S & Bilous R. "Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007: 203-207.
- Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F & Poppe K. "Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. ." *European Journal of Endocrinology*, 2012: 49-54.
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, schop PH. "Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy:a systemic review." *Human Reproduction Update.*, 2011.: 605-619.
- Velasco I. "Prenatal anomalies associated with iodine deficiency". *Progresos en Diagnostico y Tratamiento Prenatal*. 2005, **17** 123-128
- Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, Martinez-Astorquiza T & Puig-Domingo M. "Detection of thyroid dysfunction in pregnant population: universal screening is justified." *Endocrinología y Nutrición*, 2012: 547-560.

- Vissenberg R, van den BE, van Wely M, van der Post JA, Bisschop PH & Goddijn M. "Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review." *Human Reproduction Update.*, 2012: 360-373.
- Wald, N J; Hackshaw, A K; Frost, C D. "When can a risk factor be used as a worthwhile screening test?". *British Medical Journal*, 1999: **319** (7224): 1562–1565.
- Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, et al. "The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy." *European Journal of Endocrinology*, 2011: 263-268.
- Wasserstrum N, Anania CA ."Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement". *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1995 Apr;42(4):353-8.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. "Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy." *Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 2012.: 315-320.
- Wollmann, HA. " Intrauterine growth restriction: definition and etiology. ." *Hormone Research*, 1998: 49Suppl 21–6.
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. "Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease". *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2005;17(1):35–38.
- World health organization data, 2011
- Yamamoto T, . Amino N, and Tanizawa O,. "Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy." *Clinical Endocrinology*, 1979: 459-468.
- Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, et al. "Trimester and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals." *Clinical Endocrinology*, 2011: 262-269.
- Hong Yang, Minglong Shao , Liangmiao Chen, Qingshou Chen, Lechu Yu, Lingqiao Ca, Zhenzhen Lin, Chi Zhang, Xuemian Lu. " Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China." *Plos One*, 2014: 459-468
- Yu B, Wang Q W, Huang R P et al. "Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy." *Experimental Biology and Medicine*, 2010: 1212-1215.

Zigman JM, Cohen SE, Garber JR. "Impact of thyroxine-binding globulin on thyroid hormone economy during pregnancy." *Thyroid.*, 2003: 1169.

Zigman JM, Cohen SE, Garber JR. "Impact of thyroxine-binding globulin on thyroid hormone economy during pregnancy." *Thyroid*, 2003: 1169-1175.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University
Faculty of Medicine,
Endocrinology

T a m a r P e s h k o v a

**Relevance of Universal Screening to Detecting Subclinical
Hypothyroidism in Pregnant Women**

The Ph.D Thesis

Research Director:

Professor – Elene Giorgadze

Tbilisi, 2015

The actuality of problem

The past two decades have seen major advances in our understanding of the physiological changes that occur in the thyroid during pregnancy. Moreover, in 2011 the American Thyroid Association (ATA), in 2012 the Endocrine Society (ES) and in 2014 European Thyroid Association (ETA) published clinical guidelines on the most controversial topic in the field of thyroid and pregnancy regarding the need for universal screening for SCH during pregnancy versus a case-finding approach.

Noteworthy, as the three guideline committees used the identical literature to formulate their evidence-based recommendations, they could not reach consensus. Proponents of universal screening base their position on data demonstrating that hypothyroidism (either clinical or subclinical) is a quite prevalent condition in pregnancy, easily diagnosed and for which an effective and safe treatment is available. Those who support case-finding strategy recommend to investigate only high risk group.

Knowledge regarding the association between hypothyroidism and adverse outcomes in mother, fetus and offspring is advancing at a rapid pace. Although it is well accepted that overt hypothyroidism during pregnancy has been associated with adverse events (pre-eclampsia, gestational hypertension, cretinism, fetal deaths and spontaneous abortion). Current data are limited and conflicting about the association between subclinical hypothyroidism and obstetric complications and child neurocognitive deficiency. It is not established:

- Is there a thyrotropin threshold above which the rate of adverse obstetrical or fetal events is substantially increased in SCH?
- Does the treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy decrease the risk of adverse events in the mother and the fetus?
- Does maternal subclinical hypothyroidism cause a decrease in the IQ of the offspring?

Given that most thyroid dysfunction that occurs in pregnant women is SCH and given its prevalence ranges from 2-3 % to 35 %, the significance of the problem is obvious.

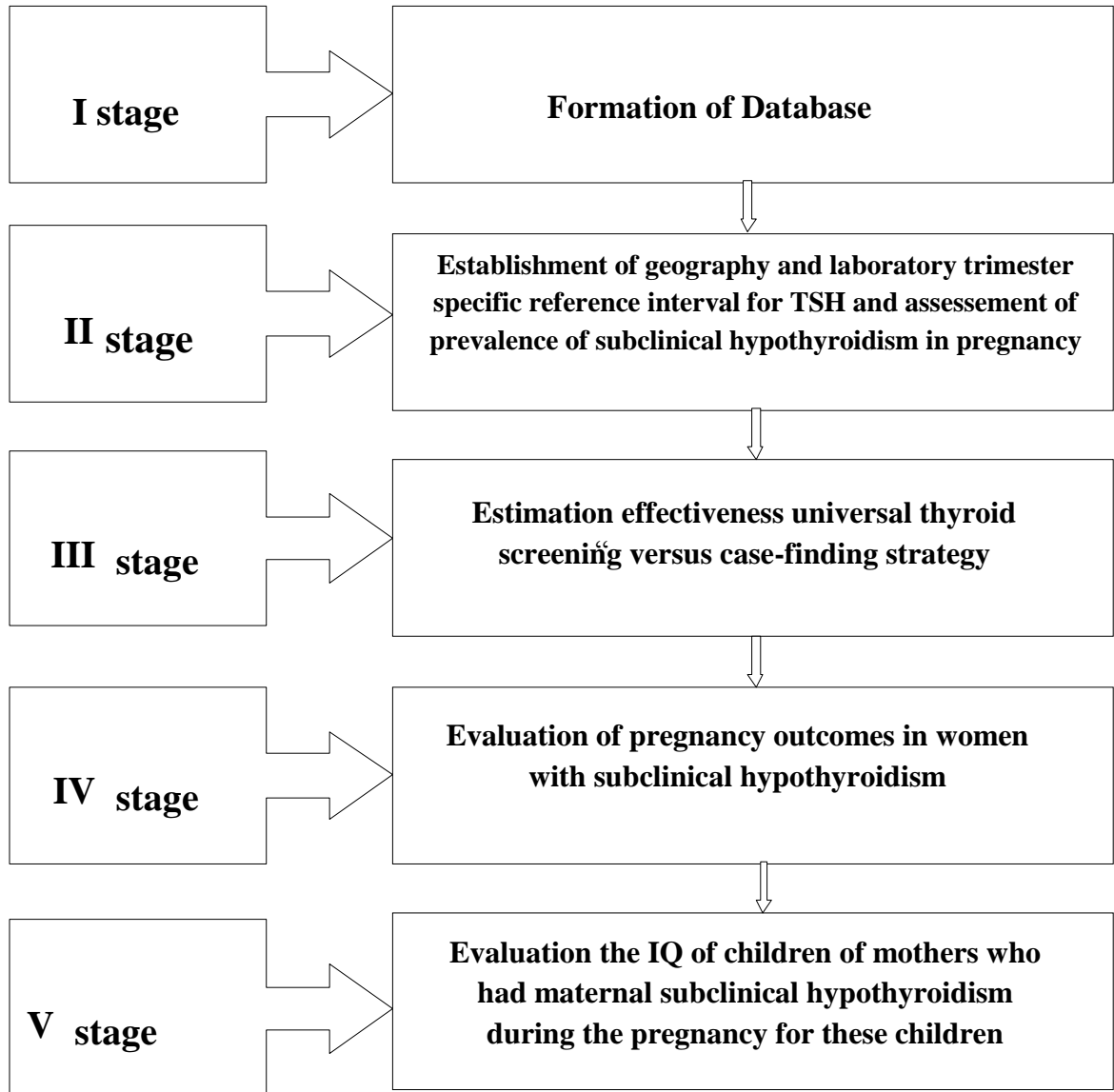
Based on above, this **study was designed**: to determine the effectiveness of universal screening of subclinical hypothyroidism and its correction on the basis of clinical analysis of the course of pregnancy and delivery and to evaluate the effect of maternal subclinical hypothyroidism on possible neuropsychological deficits in the offspring.

Study objectives

1. To determine laboratory and geography-specific reference interval for TSH and to evaluate the prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant Georgian women;
2. To compare the efficacy of universal thyroid screening versus case-finding in pregnant women;
3. To evaluate pregnancy outcomes and effectiveness of Levothyroxine replacement in women with subclinical hypothyroidism;
4. To evaluate the intellectual development (IQ) of children of mothers who had maternal subclinical hypothyroidism during the pregnancy for these children.

Materials and methods

This study was undertaken in Batumi Maternity House and in National Institute of Endocrinology, Tbilisi. The study consisted of 5 stages:



First stage - We retrospectively evaluated the medical records of 2876 pregnant women who were referred to Charkviani Batumi Maternal House from January 2005 to December 2006.

After standardization of obtained information we created database in Microsoft Access 2007. Basa contains information about socio-economic, obstetric-gynecology background, thyroid data, clinical-laboratory data and peculiarities of recent pregnancy and delivery, state of newborn. Basa also contains information about intellectual development of children born to mothers with subclinical hypothyroidism during pregnancy.

Second stage – In order to determine geography and laboratory specific reference intervals for TSH according to the recommendations of the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) from the entire pregnant population we subsequently excluded women with a self-reported thyroidal dysfunction, past or present use of thyroid medications, parental history of any thyroid illness, and women with incomplete information regarding thyroid function. In addition, women with multiple or complicated pregnancies, and a past history of spontaneous abortions were also removed from the reference population. The final population was used to determine the reference limits for TSH in second trimester of pregnancy. We compared the prevalence and the percentage of potential misclassification of subclinical hypothyroidism during pregnancy by using derived reference intervals, ATA recommended and manufacturer provided reference intervals.

Third stage – In order to optimize the identification of hypothyroidism during pregnancy, we compared the effectiveness of high risk screening and universal screening strategies. In accordance with the 2011 guidelines of the ATA for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, women were classified as high risk for thyroid disease if their history or physical examination included one or more of the following: thyroid disease and/or thyroid surgery, treatment, family history of thyroid disease, thyroid disease symptoms, type 1 diabetes or other autoimmune diseases, infertility, spontaneous abortion, preterm birth, age greater than 30, and body mass index greater than 40 kg/m². All tested women were divided into the high risk or non-high risk groups. Diagnosis of thyroid disorders was made according to the derived trimester specific reference interval. The prevalence of subclinical hypothyroidism in

each group was determined, and the feasibility of a screening approach focusing on high risk women was evaluated to estimate the ability of finding women with hypothyroidism.

Fourth stage – We evaluated the effects of SCH on maternal and perinatal outcomes during pregnancy and the effectiveness of substitutive therapy with Levothyroxine in women with subclinical hypothyroidism. The occurrence of maternal outcomes, including gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, placenta previa, placental abruption, prelabor rupture of membranes, and premature delivery; and perinatal outcomes, including intrauterine growth restriction, fetal distress, low birth weight, stillbirth, and malformation, was recorded.

Fifth stage - We evaluated the intellectual development of children (8-9 years old) of mothers who had maternal subclinical hypothyroidism during the pregnancy for these children. The Intellectual Quotient (IQ) was evaluated using the Cattell's Culture-Free-Test (Cattell, 1961) by Weiß (2006, CFT 20-R) [14, 15]. CFT 20-R test measures general fluid intelligence. The tasks require inductive reasoning based on a geometric material. To describe an association between maternal hypothyroidism and IQ in the offspring, we divided the mothers and their children into three groups: group 1, control mothers whose TSH concentration was <4.1 mIU/L - 97.5th percentile of a cohort of 2876 mothers at 16-18 weeks gestation, group 2, untreated hypothyroid women TSH was between 4.1-5.0 mUI/L and group 3, levothyroxine treated women TSH concentration was 5-10mIU/L. All children were term, no one had congenital hypothyroidism and nor neurologic pathologies.

Scientific novelty of the work

1. It was studied for the first time in Georgia, particularly in Adjara Region, the prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women and shown that universal screening is more effective than case-finding approach;
2. It was established for the first time TSH geography and laboratory specific reference intervals in pregnant women living in Western Georgia;
3. Significantly expanded the knowledge on the course of pregnancy and delivery in women with subclinical hypothyroidism.
4. It was determined for the first time in Georgia the association between maternal subclinical hypothyroidism and offspring intellectual development.

Conclusions:

1. In order to avoid misclassification of thyroid dysfunction during pregnancy geography and laboratory trimester specific reference interval for TSH should be used;
2. High prevalence of subclinical hypothyroidism during pregnancy, in asymptomatic georgian pregnant women, undoubtedly indicates on the necessity of universal screening;
3. Association between subclinical hypothyroidism with adverse pregnancy outcomes strongly supports arguments regarding universal thyroid screening in pregnancy;
4. In pregnant women with untreated subclinical hypothyroidism is substantially higher probability of child's intellectual development delay;
5. Adequately treated subclinical hypothyroidism during pregnancy is not a important predictor of identification of any complications of mother, fetus and child;
6. To take into consideration the fact that universal screening has obvious advantage in comparison with case-finding strategy, it is recommended that universal screening of pregnant women for subclinical hypothyroidism should be adopted as a standard practice in antenatal care.