
THYROID VOLUME IN HEALTHY PREGNANT WOMEN FROM PLOVDIV REGION

Boyan Delev

Department of Clinical Laboratory, Pharmacy Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, boyan.delev@mu-plovdiv.bg

Tanya Deneva

Department of Clinical Laboratory, Pharmacy Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Boyan Nonchev

Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital Kaspela, boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg

Presiyana Nyagolova

Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital Pulmed, presiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg

Maria Miteva

Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, maria.miteva@mu-plovdiv.bg

Abstract: Pregnancy is a stress for the thyroid gland because during this period significant changes occur in the thyroid gland and its function. During pregnancy, the thyroid gland increases in size by 10% in iodine-rich countries, and by 20% to 40% in iodine-deficient areas. This hyperplasia is likely related to autoregulatory mechanisms of iodine on thyroid growth, and it has been suggested that in fact thyroid volume and function during pregnancy are physiologically adapted to meet increased iodine and energy demands. The aim of the study is to reveal the morphological features of the thyroid gland of healthy pregnant women in the different stages of pregnancy and to analyze the dynamics in the volume and structure of the gland in the context of physiological changes in thyroid function. 120 pregnant women from the Plovdiv region over the age of 18, respectively from the first, second and third trimester of pregnancy, were observed. The average age of pregnant women is 28 years. All participants were selected according to inclusion and exclusion criteria defined for the aims of this study. All women had a negative history of thyroid disease, proper iodine prophylaxis, and negative titers for thyroid antibodies (TPOAb, TgAb). Software products - IBM SPSS 26 - were used for statistical processing of the obtained data. The statistical analysis was performed according to the guidelines of the Institute of Clinical and Laboratory Standards (CLSI). A positive opinion was received from the Commission on Scientific Ethics at Medical University of Plovdiv (№ P-172 / 21.01.2020). The study included 120 pregnant women for each trimester of pregnancy. Thyroid volume during the first trimester of pregnancy averaged 7.19 ± 1.73 ml (mean \pm SD), with a minimum measured value of 4.12 ml and a maximum of 9.90 ml. The volume of the thyroid gland during the second trimester of pregnancy was on average 7.57 ± 1.95 ml (mean \pm SD), with the minimum measured value being 4.27 ml and the maximum 11.50 ml. Thyroid volume during the third trimester of pregnancy averaged 7.60 ± 1.70 ml (mean \pm SD), with a minimum measured value of 5.09 ml and a maximum of 11.69 ml. The volume of the thyroid gland was established by sonography. A standard formula was used to calculate thyroid volumes in ml. According to the World Health Organization (WHO), the normal thyroid volume in women should be between 4.4-18 ml. According to M. Boyanov, in healthy women (15-74 years of age) from the Bulgarian population, the norm for the average volume of the thyroid gland is 12.4 ± 3.34 mL (9.06-15.74 mL). A slight increase in all observed parameters was found in the second and third trimesters compared to the first. In most pregnant women, the thyroid volume remains within the limits recommended by the World Health Organization. The slight increase in thyroid volume during the second and third trimesters is probably the result of physiological adaptation of the gland.

Keywords: pregnancy, thyroid gland, thyroid volume, thyroid dysfunction, TSH, Plovdiv

ТИРЕОИДЕН ОБЕМ ПРИ ЗДРАВИ БРЕМЕННО ЖЕНИ ОТ ПЛОВДИВСКА ОБЛАСТ

Боян Делев

Катедра по клинична лаборатория, Фармационен факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, УМБАЛ Св. Георги, boyan.delev@mu-plovdiv.bg

Таня Денева

Катедра по клинична лаборатория, Фармационен факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, УМБАЛ Св. Георги, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Боян Нончев

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, УМБАЛ Каспела, boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg

Пресияна Няголова

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, УМБАЛ Пълмед, presiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg

Мария Митева

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, УМБАЛ Св. Георги, maria.miteva@mu-plovdiv.bg

Резюме: Бремеността е стрес за щитовидната жлеза, защото в този период настъпват значителни промени в щитовидна жлеза и нейната функция. По време на бременността щитовидната жлеза увеличава размера си с 10% в страните богати на йод, а с 20% до 40% в области с недостиг на йод. Тази хиперплазия вероятно е свързана с авторегулаторни механизми на йода върху растежа на тиреоидеята и се предполага че всъщност обемът и функцията на щитовидната жлеза по време на бременност се адаптират по физиологичен път за посрещане на повишените нужди от йод и енергия. Целта на изследването е да се разкрият морфологичните особености на щитовидната жлеза при здрави бременни жени в различните срокове на бременността и да се анализира динамиката в обема и структурата на жлезата в контекста на физиологичните промени във функцията на щитовидната жлеза. Наблюдавани са по 120 бременни жени съответно от първи, втори и трети триместър на бременността от Пловдивска област на възраст над 18 години. Средната възраст на бременните е 28 години. Всички участници бяха избрани според критериите за включване и изключване, определени за целите на това проучване. Всички жени са имали отрицателна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза, подходяща йодна профилактика и отрицателни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb). За статистическа обработка на получените данни са използвани програмни продукти - IBM SPSS 26. Статистическият анализ е извършен съгласно препоръките на Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Получено е положително становище от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив (№ P-172 / 21.01.2020 г.). Проучването включва по 120 бременни жени за всеки триместър на бременността. Обемът на щитовидната жлеза през първия триместър на бременността е средно $7,19 \pm 1,73$ ml (средно \pm SD), с минимална измерена стойност от 4,12 ml и максимална от 9,90 ml. Обемът на щитовидната жлеза през втория триместър на бременността е средно $7,57 \pm 1,95$ ml (средно \pm SD), като минималната измерена стойност е 4,27 ml, а максималната 11,50 ml. Обемът на щитовидната жлеза през третия триместър на бременността е средно $7,60 \pm 1,70$ ml (средно \pm SD), с минимална измерена стойност от 5,09 ml и максимална от 11,69 ml. Обемът на щитовидната жлеза се установява чрез сонография. Използвана е стандартна формула за изчисляване на обемите на щитовидната жлеза в ml. Според Световната здравна организация (СЗО) нормалният обем на щитовидната жлеза при жените трябва да бъде между 4,4-18 ml. Според М. Боянов при здрави жени (15-74 г.) от българската популация нормата за среден обем на щитовидната жлеза е $12,4 \pm 3,34$ mL (9,06-15,74 mL). Установено е леко повишение на всички наблюдавани параметри през втория и третия триместър в сравнение с първия. При повечето бременни жени обемът на щитовидната жлеза остава в границите, препоръчани от Световната здравна организация. Лекото увеличение на обема на щитовидната жлеза през втория и третия триместър вероятно е резултат от физиологична адаптация на жлезата.

Ключови думи: бременност, щитовидна жлеза, обем на щитовидната жлеза, тиреоидна дисфункция, TSH, Пловдив

1. ВЪВЕДЕНИЕ

По време на бременността щитовидната жлеза претърпява редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени, които обуславят различията в тиреоидните функционални показатели на здравите бременни жени спрямо общата популация. Нуждите от синтез на тироксин (Т4) се увеличават с 20-50 % вследствие на повишените естрогени, които от своя страна стимулират чернодробната продукция на тироксин-свързващ глобулин (ТСГ) и намаляват свободната (биоактивна) фракция на хормона в циркулацията. Тези промени водят до стимулиране на секрецията на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) до установяване на ново равновесие между общата и свободната фракция на Т4. Повишената нужда от Т4 персистира дори след стабилизирането на нивата на ТСГ около средата на бременността, отразявайки интензивния метаболизъм на тироксина, свързан с трансплацентарния му трансфер и инактивацията на тиреоидните хормони от плацентарните дейодинази (5,8). Високите нива на човешки хорион гонадотропин (hCG) през първия триместър предизвикват преходно, но понякога изразено намаляване на серумните нива на ТСХ (1,5). Поради увеличавения синтез на тиреоидни хормони и повишения бъбречен клирънс нуждите от прием на йод са по-високи в периода на бременност (4). При жени с достатъчен йоден прием преди и по време на бременността нивата на йод остават стабилни и осигуряват адекватно количество тиреоидни хормони, докато при жени дори с лек до умерен йоден дефицит общата йодна концентрация отразена чрез уринната йодна екскреция намалява прогресивно до края на бременността (3). Здравата щитовидна жлеза се адаптира към тези особености чрез промяна на хормоналния метаболизъм, усвояването на йода и регулацията на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза (7). Тиреоидните функционални и морфологични показатели на здравите бременни жени се различават от тези на здравите небременни жени. Общоприето схващане е, че бременността е свързана с увеличаване размерите на тиреоидеята. Някои автори обаче оспорват това твърдение и го асоциират с патологично състояние, свързано с йоден дефицит (6). Зависимостта между обема на щитовидната жлеза и приема на йод се подчертава и от Berghout A и сътр (2). Целта на настоящото проучване е да се проучат морфологичните особености на щитовидната жлеза на здрави бременни в отделните етапи на бременността и да се анализира динамиката в обема и структурата на жлезата в контекста на физиологичните промени в тиреоидната функция.

2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването са включени по 120 бременни жени над 18 години за всеки един триместър от бременността от Пловдивска област. Средната възраст на бременните е 28 години. Всички наблюдавани жени са с отрицателна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза, правилна йодна профилактика и отрицателни титри за тиреоидни антитела (ТРОAb, ТgAb). Критериите за избор на пациенти са следните. Критерии за включване: потвърдена бременност през първи триместър, възраст над 18 години, едноплодна бременност, отрицателни титри за тиреоидни антитела (ТРОAb, ТgAb), уседналост, подписано информирано съгласие за участие в изследването. Критерии за изключване: бременност след методи за асистирана репродукция, прием на лекарства, повлияващи функцията на щитовидната жлеза (синтетични хормони на щитовидната жлеза, тиреостатици, хранителни добавки, съдържащи кафяви водорасли и др.), операция на щитовидната жлеза или лъчетерапия, заболявания или състояния, затрудняващи правилната оценка на функционалните показатели (хипертония, гестационен диабет, преждевременно раждане), ИТМ > 40 kg/m².

За статистическа обработка на получените данни са използвани програмни продукти - IBM SPSS 26. Статистическият анализ е извършен съгласно насоките на Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Видът на статистическото разпределение на изследваните обеми беше оценен чрез графичен анализ (хистограми, диаграми), формални статистически тестове (Колмогоров-Смирноф и Шапиро-Уилк) и анализ на определени коефициенти на асиметрия (асиметричност) и излишък (ексценат). Всички участници получиха документ за целите и процедурите на изследването. То е напълно анонимно, като се дава форма на писмено информирано съгласие за участие. Изследването е проведено в съответствие с принципите на Хелзинкската декларация, ревизирана през 2013 г. Получено е положително становище от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив (№ Р-172 / 21.01.2020 г.).

3. РЕЗУЛТАТИ

Анализ на тиреоидните обеми през първия триместър от бременността.

Наблюдаваната група жени през този период е n=120. Обема на щитовидната жлеза през първия триместър от бременността е средно $7,19 \pm 1,73$ ml (mean±SD), като минималната измерена стойност е 4,12 ml, а максималната 9,90 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [6,77; 7,60]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през първия триместър от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните

показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за първия триместър установиха статистическа значима разлика между сравняваните величини ($p < 0,05$): TSH ($p = 0,019$), fT4 ($p = 0,040$) и fT3 ($p = 0,028$). (Таблица 1 и Таблица 2).

Таблица 1. Средни стойности на тиреоидните обеми при изследваната група от здрави бременни жени в I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността, описателни статистически параметри за наблюдаваната група.

Показател	n	mean \pm SD	min	max	95% CI
I-ви триместър Тиреоиден обем	120	7,19 \pm 1,73	4,12	9,90	[6,77; 7,60]
II-ри триместър Тиреоиден обем	120	7,57 \pm 1,95	4,27	11,50	[7,09; 8,05]
III-ти триместър Тиреоиден обем	120	7,60 \pm 1,70	5,09	11,69	[7,16; 8,04]

Таблица 2. Оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и лабораторните показатели на щитовидната жлеза през всеки триместър от бременността. Непараметричен анализ.

	Показател	TSH	fT4	fT3
I-ви триместър	Тиреоиден обем	-0,282	0,247	0,265
	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	0,019	0,040	0,028
n		120	120	120
II-ри триместър	Тиреоиден обем	-0,024	-0,199	-0,050
	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	0,846	0,109	0,698
n		120	120	120
III-ти триместър	Тиреоиден обем	-0,009	-0,112	0,103
	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	0,945	0,394	0,434
n		120	120	120

Анализ на тиреоидните обеми през втория триместър от бременността.

Наблюдаваната група жени през този период е $n = 120$. Обема на щитовидната жлеза през втория триместър от бременността е средно $7,60 \pm 1,70$ ml (mean \pm SD), като минималната измерена стойност е 4,27 ml, а максималната 11,50 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [7,09; 8,05]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) на щитовидната жлеза през втория триместър от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистически значима разлика ($p > 0,05$) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH ($p = 0,846$), fT4 ($p = 0,109$) и fT3 ($p = 0,698$) (Таблица 1 и Таблица 2).

Анализ на тиреоидните обеми през третия триместър от бременността.

Наблюдаваната група жени през този период е $n = 120$. Обема на щитовидната жлеза през третия триместър от бременността е средно $7,19 \pm 1,73$ ml (mean \pm SD), като минималната измерена стойност е 5,09 ml, а максималната 11,69 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [7,16; 8,04]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през третия триместър от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистически значима разлика ($p > 0,05$) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH ($p = 0,945$), fT4 ($p = 0,394$) и fT3 ($p = 0,434$) (Таблица 1 и Таблица 2).

4. ОБСЪЖДАНЕ

Счита се, че тиреоидният обем по време на бременност се повлиява от различни фактори – йодно заместване, генетични фактори, възраст, TSH, антропометрични параметри, брой раждания, тютюнопушене и др. (9). Според Световната здравна организация (СЗО) нормалния тиреоиден обем при жени трябва да е между 4,4-18 ml. В Атласа по тиреоидна ултрасонография от 2017 г. е посочена като приемлива горна граница под 17,4 ml (10), а според М. Боянов за българска популация е приет норматив за среден обем на щитовидната жлеза при здрави жени (15-74 г. възраст) от 12,4±3,34 mL (9,06– 15,74 mL) (11). В нашето проучване не се установяват тиреоидни обеми надхвърлящи приетите норми в нито един триместър, но се установи леко повишение на всички наблюдавани параметри през втория и третия триместър спрямо първия. Подобни са резултатите на Fister et al. и на Özdikici et al., които установяват увеличение в обема на щитовидната жлеза в хода на бременността и разликата е значима между първи и трети триместър (12, 13). Борисова и колектив в своето проучване от 2019 г. също установяват значима разлика в тиреоидния обем между първи и трети триместър както и корелация между тиреоидния обем и пореден триместър (14). Те допускат, че тиреоидния обем вероятно не е повлиян от TSH като се имат предвид долно-граничните нива на хормона в хода на бременността. Според резултатите от тяхното проучване авторите (Борисова и колектив), заключават че тиреоидния обем при бременните българки в над 97% от случаите е нормален и пряко отразява установената нормална средна йодурия при тях. Лекото му увеличение в хода на бременността е израз на физиологична адаптация, в отговор на лек йоден дефицит в този период на повишени нужди.

В проучване от 2019г се установява, че възрастта и телесното тегло на майката са рискови фактори за развитие на хипотиреоидизъм по време на бременност (15). Това предполага и нашето проучване, където в поданализа според възрастта за групата 20-29 г. тиреоидният обем средно е 11,73 mL (медиана 11,58 mL), а за възрастта 30-44 г – 13,6 mL (медиана 12,93 mL). Fister P и колектив в своето проучване доказват, че в зони с достатъчно йод обемът на щитовидната жлеза се увеличава по време на бременност и намалява след раждането, а промените в обема са свързани с промени в TSH и BMI (12). Те могат да се разглеждат като индикатори за метаболитни и хемодинамични промени по време на бременност.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При повечето бременни жени обемът на щитовидната жлеза остава в границите, препоръчани от Световната здравна организация. Лекото увеличение на обема на щитовидната жлеза през втория и третия триместър вероятно е резултат от физиологична адаптация на жлезата.

ЛИТЕРАТУРА

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U. (2003). Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Laboratory medicine practice guidelines*. *Thyroid*, 13(1):3-126.
- Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ & Touber JL (1987). Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol*, 26: 273–280.
- Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W et al (2003). Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest*, 26:389–396.
- Glinoe D (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*, 10:1542–1546.
- Glinoe D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 18: 404-433.
- Levy RP, Newman DM, Rejali LS, Barford DA (1980 Jul 15). The myth of goiter in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;137(6):701-3. doi: 10.1016/s0002-9378(15)33244-0. PMID: 7395933.
- van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG (1987). Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet*, 2:953–955.
- Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B (1982). A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica*, 101:531.
- Hansen PS, Brix TH, Bennesbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedüs L (2004). Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: A study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(5):2071–2077
- Halenka M, Z. Frysak. (2017). *Atlas of Thyroid Ultrasonography*. 2.2. US Features of Diffuse goiter. Springer Int. Publishing AG, Cham, Switzerland
- Boyanov M, Vidinov K. (2011). *Ultrasound of the cervical region in the practice of the endocrinologist.*, Pages 25-32. Central Medical Library, Medical University – Sofia, Bulgaria.

- Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. (2009). Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 145(1): 45-48
- Özdikici M. (2018). Ultrasonographic Evaluation of Changes in Thyroid Volume In Women During Pregnancy and Lactation. *Biomed J Sci Tech Res*, 6(5): 3382-5584.
- Borissova, A.I., Ivanova, L.B., Trifonova, B.C., Dakovska, L.N., Mikhailova, E.N., Vukov, M.I. (2020). Changes in the Volume and Structure of the Thyroid Gland, Thyroid Autoimmunity in Pregnant Women – Bulgarian data from 2019. *Endocrinologia*, 4:256-76.
- Pillai NS, Bennet J. (2018). Prevalence of hypothyroidism amongst pregnant women: a study done in rural set up. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. Apr, 7(4):1586-1591