Медицински университет – Пловдив
Медицински факултет
Катедра по клинична лаборатория

Д-р Боян Николаев Делев

Проучване на тиреоидната функция при здрави бременни жени от Пловдивска област и изработване на популационно-специфични референтни граници на тиреостимулиращ хормон за всеки триместър от бременността

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование: **7. „Здравеопазване и спорт“**
Професионално направление: **7.1. „Медицина“**
Научна специалност: **03.01.12 „Клинична лаборатория“**

Научни ръководители:
Проф. д-р Таня Денева, дм
Доц. д-р Боян Нончев, дм

Пловдив, 2024 г.

Дисертационния труд е изложен на 114 стандартни машинописни страници онагледен с 14 таблици, 11 хистограми и 6 фигури. Цитирани са 263 литературни източника, от които 5 на кирилица и 258 на латиница.

Експерименталните изследвания, свързани с дисертационния труд, са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – гр. Пловдив.

Изследванията са финансирани от МУ-Пловдив при реализиране на вътреуниверситетски проект ДПДП 21/2019 на тема „Проучване на тиреоидната функция при здрави бременни жени от Пловдивска област и изработване на популационно-специфични референтни граници на тиреостимулиращ хормон за всеки триместър от бременността“.

Дисертационния труд е обсъден на 28.11.2023 г. на заседание на разширен катедрен съвет на Катедра по клинична лаборатория към Медицински факултет на МУ-Пловдив и е насрочен за защита пред научно жури в състав.

Външни членове:

1. Проф. д-р Яна Бочева, дм
2. Проф. д-р Милена Велизарова, дм
3. Проф. д-р Аделаида Русева, дм
4. Доц. д-р Ирена Генчева, дм

Вътрешни членове:

1. Доц. д-р Митко Митков, дм

Резервни членове:

1. Доц. д-р Добринка Савова, дм
2. Доц. д-р Стоилка Мандаджиева, дм

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.04.2024 г. от 11:30 ч. пред научно жури във Втора аудитория на Аудиторния комплекс на МУ-Пловдив, бул. „Васил Априлов“ 15А.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел към МУ-Пловдив бул. „Васил Априлов“ 15А и са публикувани на интернет страницата на МУ-Пловдив – www.mu-plovdiv.bg.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БДЕ – Българско дружество по ендокринология

ЕТА – Европейска тиреоидна асоциация

ИТМ – индекс телесна маса

НСВОК – Национална система за външна оценка на качеството

СЗО – Световна здравна организация

ТСГ – тироксин-свързващ глобулин

CI (confidence interval) – интервал на доверителност

CLIA – хемилуминисцентен имунохимичен анализ

CLSI – Институт по клинични и лабораторни стандарти

fT3 – свободен трийодтиронин

fT4 – свободен тироксин

hCG – човешки хорионгонадотропин

IFCC – Международната федерация по клинична химия

LT4 – левотироксин

SD (standart deviation) – стандартно отклонение

T3 – трийодтиронин

T4 – тироксин

Tg – тиреоглобулин

TgAb, anti-Tg – тиреоглобулинови антитела

TPOAb, anti-TPO – тиреопероксидазни антитела

TSH – тиреостимулиращ хормон, тиреотропин

tT4 – тотален или общ тироксин

ВЪВЕДЕНИЕ

Нормално протичащата бременност е състояние на физиологична адаптация и синхронизация между метаболизма на бременната жена и този на бързо растящия плод. Периодите, през които най-често възникват заболявания на щитовидната жлеза са свързани със специфична хормонална пренагласа на организма – пубертет, бременност, раждане, кърмене и климакс. От всички тях, бременността е най-високо рисковия период за явна или скрита изява на различна тиреоидна патология. Бременността задълбочава тиреоидните отклонения, които могат да повлияят и развитието на бъдещото новородено.

По време на бременност в щитовидната жлеза настъпват редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени, които обуславят съществени различия в тиреоидните функционални показатели на здравите бременни жени спрямо общата популация. По литературни данни по време на бременност референтният диапазон на тиреостимулиращ хормон (TSH) е по-малък в сравнение с този при небременни жени, с намаляване както на долната (намалява с около 0,1 – 0,2 mIU/l), така и на горната граница за показателя (намалява с около 0,5 – 1,0 mIU/l).

Адекватните концентрации на щитовидните хормони са важни за една неусложнена бременност и оптималния растеж и развитие на плода. Все по-голям брой изследвания показват, че дори и лека хормоналната дисфункция в този период се асоциира с повишен риск от редица усложнения и неблагоприятни последствия за майката и плода. Тиреоидната хипофункция от една страна и гестационната тиреотоксикоза от друга по време на бременност обуславят повишената честота на репродуктивни нарушения, спонтанни аборти, анемия, гестационна хипертония включително интраутеринно забавяне на растежа, преждевременно раждане, ниско тегло при раждане и неонатален респираторен дистрес.

Основният диагностичен показател при заболявания на щитовидната жлеза е измерването на серумния тиреостимулиращ хормон и нивата на свободния тироксин, като оптималният подход за интерпретация на резултатите е изработването и използването на популационно обусловени референтни граници.

За диагностициране на тиреоидна дисфункция по време на бременност е необходимо да се използват различни критерии от тези за общата популация, поради физиологични процеси и особености, повлияващи щитовидния статус през този период. При определяне на референтните

граници на TSH и свободен тироксин (fT4) от съществено значение е да се елиминира влиянието на всички фактори, за които е доказано, че променят тиреоидната функция. Това е от решаващо значение за коректното идентифициране на жените с тиреоидна дисфункция, които биха имали полза от лечение. Ето защо в препоръките на редица авторитетни ендокринни организации като, Американската тиреоидна асоциация и Европейската тиреоидна асоциация се посочва да се изготвят и прилагат триместър-специфични стойности на показателите за всеки отделен център като се вземат под внимание особеностите на местното население.

Проблемът за дефиниране на референтни стойности на тиреоидните показатели по време на бременност, които да послужат като критерии за започване на лечение и избягване на ненужен прием на медикаменти е актуален и в съвременната медицинска практика. Понастоящем в България липсват целенасочени и системни проучвания по проблема и са малко лабораториите, които имат установени собствени референтни граници на TSH за периода на бременността. Изготвянето на популационно-специфични референтни граници за TSH е въпрос с приоритетно значение за специалистите по ендокринология, а проучванията в тази насока се поощряват в консенсусните становища на всички европейски и световни тиреоидни организации.

ЦЕЛ

Цел на изследването:

Да се проучат функционалните, морфологичните и имунологичните характеристики на щитовидната жлеза при здрави бременни жени и да се изработят популационно-специфични референтни интервали на TSH и fT4 за различните етапи на бременността.

ЗАДАЧИ

1. Да се анализират демографските и анамнестични характеристики на здрави бременни жени от Пловдивска област, обхванати от специалисти по програма „Майчино здравеопазване“.

2. Да се изследват нивата на TSH и fT4 при здрави бременни с негативни титри на тиреоидни антитела в I$^{-ви}$, II$^{-ри}$ и III$^{-ти}$ триместър на бременността.

3. Да се анализират функционалните тиреоидни показатели на здрави бременни жени зависимост от морфологичните характеристики на щитовидната жлеза оценена чрез тиреоидните обеми на жлезата и физиологичните промени в тиреоидната функция в отделните етапи на бременността.

4. Да се изработят популационно-специфичен референтен интервали за стойностите на TSH и fT4 за I$^{-ви}$, II$^{-ри}$ и III$^{-ти}$ триместър на бременността при здрави бременни жени от изследваната популация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

I. Материал на изследването

1. Дизайн на проучването

Проспективно проучване при българска популация бременни жени от Пловдивски регион, за всеки един триместър на бременността.

2. Подбор на клиничната група от здрави лица

Скрининраните за участване в проучването жени са набирани от амбулаторни пациентки, насочвани от АГ-специалистите и ендокринолозите от Пловдивски регион и от специалистите от Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – гр. Пловдив. За определяне на референтни граници са подбрани три групи по 120 бременни жени от всеки един триместър на бременността над 18 г. Всички участници са подбрани с помощта на предварително разработени за целите на проучването анкетни карти, анамнеза, клиничен преглед от ендокринолог, ехографска оценка на щитовидната жлеза и лабораторни изследвания. Критериите за подбор са съобразени с общоприетите препоръки на Международната федерация по клинична химия (IFCC) и Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI). При всички тях е събран биологичен материал и са извършени клинично лабораторни анализи в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – гр. Пловдив. След предварителен подбор 23 от бременните жени бяха изключени поради установени стойности на TSH извън референтния интервал прилаган за небременни жени и/или позитивни титри за anti-TPO или anti-Tg.

Проведените по протокола прегледи и изследвания на всички участници в проучването са направени при включването им след предварително подписване на „Информирано съгласие за участие“. Всички те изпълняват критериите за подбор на пациентите.

За провеждане на проучването е получено положително становище от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив (пр. № Р-172/21.01.2020 г.), за съответствие на планираното научно изследване със стандартите и критериите за научност и точност.

КРИТЕРИИ ЗА ПОДБОР НА ПАЦИЕНТИТЕ

Критерии за включване:

- Потвърдена бременност I-ви триместър.
- Възраст над 18 год.

- Едноплодна бременност.
- Негативни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb).
- Уседналост.
- Подписан формуляр за информирано съгласие за участие в проучването.

Критерии за изключване:

- Настъпила бременност след прилагане на методи за асистирана репродукция.
- Прием на медикаменти, повлияващи тиреоидната функция.
- Претърпяна хирургична интервенция върху щитовидната жлеза или радиойодлечение.
- Съпътстващи заболявания или състояния, компрометиращи коректната оценка на функционалните показатели или интерфериращи с лабораторните методи за изследване на тиреоидните хормони.
- ИТМ > 40 кг/м^2.

3. Място на провеждане на изследването

Клиничните изследвания са проведени в Клиника по ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – гр. Пловдив, а лабораторните в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – гр. Пловдив.

4. Характеристика на проведените изследвания

На всяка от участничките в проучването беше снета анамнеза и измерени ръст, тегло, ИТМ и извършени клиничен и инструментален ендокринологичен преглед.

За извличане на първичната информация беше разработена електронна база данни в програмата Excel на Microsoft Office 2010, която включва паспортна част (инициали и възраст на пациентките) и описаните по-долу клинични, обективни и клинично-лабораторни показатели.

5. Биологичен материал

При всички изследвани лица биологичният материал е взет съгласно стандартните изисквания за подготовка на пациента и вземане на венозна кръв за клинично-лабораторни изследвания. Предварителната подготовка включва 12-часова хранителна пауза, 24-часова пауза без прием на алкохол и тежки физически натоварвания, изключване приема на кафе и

тютюнопушене преди процедурата. Кръвта е взета сутрин, в интервал от 7:00 до 9:00 ч. Преди извършване на венепункцията е осигурен физически и психически покой на пациента 15 – 20 мин, след заемане на седнало положение. Процедурата е извършена при спазване условията за стерилност по време на работа. Използвани са следните затворени системи за вземане на венозна кръв. За изследване на всички хормонални показатели: епруветки за вземане на венозна кръв (Sarstedt Monovette Serym Z/2.7 ml). Кръвта за всички хормонални показатели се оставя да престои на стайна температура от 30 до 45 min. Серумът се отделя непосредствено след центрофугиране на стайна температура при RCF 1000 x g/ 3000 rpm в продължение на 10 min. Серуми с липемия, хемолиза, и иктер не са включени в проучването.

6. Работна програма

Изследването обхваща по 120 жени от посочените по-горе групи. Снемането на анамнеза, клиничния преглед, ехографското изследване на щитовидната жлеза и оценката на рисковите фактори бе извършено от специалисти ендокринолози от Клиника по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив. В Клинична лаборатория бяха определени серумните концентрации на всички изброени показатели. Разпределението на планувaните изследвания е представено в таблица 1.

Таблица 1. Работна програма

Визита / **Изследвания**	**Визита 1**	**Визита 2**	**Визита 3**	**Визита 4**
	1-ви триместър /8 – 13 г.с./	2-ри триместър /14 – 28 г.с./	3-ти триместър / > 28 г.с./	до 3 месеца след раждане
Информирано съгласие	☐			
Анамнеза	☐	☐	☐	☐
Клиничен преглед	☐	☐	☐	☐
Ехография на щит. жлеза	☐	☐	☐	
TSH	☐	☐	☐	
fT4	☐	☐	☐	
fT3	☐	☐	☐	
anti-TPO	☐			
anti-Tg	☐			

II. Методи на изследване

1. Клинични методи

1.1. Анамнеза

Снетата анамнеза включва подробни данни за бременността (начин на забременяване, поредност, срока на бременността, едноплодна или многоплодна, дата на термина), спонтанни аборти, преждевременни раждания, фамилна обремененост, уседналост, вредни навици, претърпяна хирургична интервенция върху щитовидната жлеза или радиойодлечение прием на медикаменти включително и такива повлияващи тироидната функция, както и клинични белези за хипер- и/или хипотиреоидизъм.

1.2. Физикален преглед – преглед на кожа и лигавици, измерване на пулс и кръвно налягане, аускултация на бял дроб и сърце, палпация на щитовидна жлеза, измерване на индекс телесна маса, оценка на очна симптоматика (екзофталм).

1.3. Инструментални методи – ехографско изследване на щитовидната жлеза в Клиника по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – гр. Пловдив.

2. Клинично-лабораторни методи

Всички клинично-лабораторни изследвания са извършени в Клинична лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – гр. Пловдив. За всички изследвани показатели се извършва системен вътрелабораторен контрол на качеството чрез фирмени контролни материали. Външна оценка на показателите се осъществява чрез участие в НСВОК и международна програма INSTAND, за което лабораторията разполага със съответните сертификати. За целите на проучването определянето на серумните нива на показателите за оценка на тиреоидна функция – тиреостимулиращ хормон, свободен тироксин, тиреопероксидазни антитела, тиреоглобулинови антитела се извърши на автоматичен имунологичен анализатор Access 2® на американския производител Beckman Coulter Inc. чрез хемилуминесцентен имунохимичен анализ.

Кръвта за клинично-лабораторните изследвания е осигурена чрез затворена система за вземане на биологичен материал (Sarstedt Monovette Serym Z/2.7 ml, кат. LOT № 0033622). Биологичният материал е вземан сутрин (между 7:00 и 9:00 ч.) на гладно и след спазване на всички изисквания и подготовка за вземане на биологичен материал. Взетата кръв, след образуване на съсирек, е центрофугирана за 10 мин при 3000 об./мин за

отделяне на серум. Една част от нея непосредствено след това е използвана за определяне на тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен тироксин (FT4), анти TPO- и анти (Tg) антитела, свободен трийодтиронон (fT3). Останалата част от серума се поставяше в конична пластмасова епруветка с капаче тип Eppendorf и се съхраняваше при ≤ -20°C до извършване анализите.

2.1. Тиреостимулиращ хормон (Thyroid-stimulating hormone; TSH)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – кит на фирма Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: Access HYPERsensitive hTSH е двустепенен имуноензимен метод („тип сандвич“).

Референтни граници: 0,34 – 5,60 mIU/L.

2.2. Свободен тироксин (Free thyroxine; FT4)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – кит на фирма Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: двустъпален имуноензимен тест.

Референтни граници: 7,86 – 14,41 pmol/L.

2.3. Свободен трийодтиронин (Free triiodothyronine; FT3)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – кит на фирма Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: конкурентен имуноензимен анализ.

Референтни граници: 3,8 – 6,0 pmol/L.

2.4. Тиреопероксидазни антитела (Thyroid peroxidase antibodies; TPOAb)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – кит на фирма Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: двустепенен имуноензимен метод („тип сандвич“).

Референтни граници: < 9 IU/ml.

2.5. Тиреоглобулинови антитела (Thyroglobulin antibodies; TgAb)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – кит на фирма Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: методът на Access Thyroglobulin Antibody II е двустепенен имуноензимен метод („тип сандвич“).

Референтни граници: < 4 IU/ml.

3. Статистически методи

За статистическа обработка на получените данни са използвани софтуерни продукти – IBM SPSS 26 и REFVAL Program.

1. Определяне на референтни граници на TSH и fT4

За всеки триместър референтните области са определени по метода препоръчан от IFCC и Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI) за статистическа обработка на референтните стойности. Видът на статистическото разпределение на изследваните концентрации на изследваните показатели бе оценен чрез графичен анализ (хистограми), формални статистически тестове (Колмогоров-Смирноф) и анализ на определени коефициенти на асиметрия (skewness) и ексцес (kurtosis). За определяне на референтните граници при Гаусово разпределение на концентрациите на изследваните показатели бе приложен параметричен метод (mean ± 1,96. SD).

При отклонение от нормалното разпределение бяха приложени следните подходи: използване на горепосочения параметричен метод, но след трансформация на данните, посредством оператор десетичен логаритъм.

2. Дескриптивен анализ

За целите на дескриптивния анализ бяха изчислявани: средна аритметична стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната стойност (SEM), а при отклонение от нормалното разпределение - медиана.

За графична визуализация бяха използвани следните видове графики: таблици, фигури, хистограми.

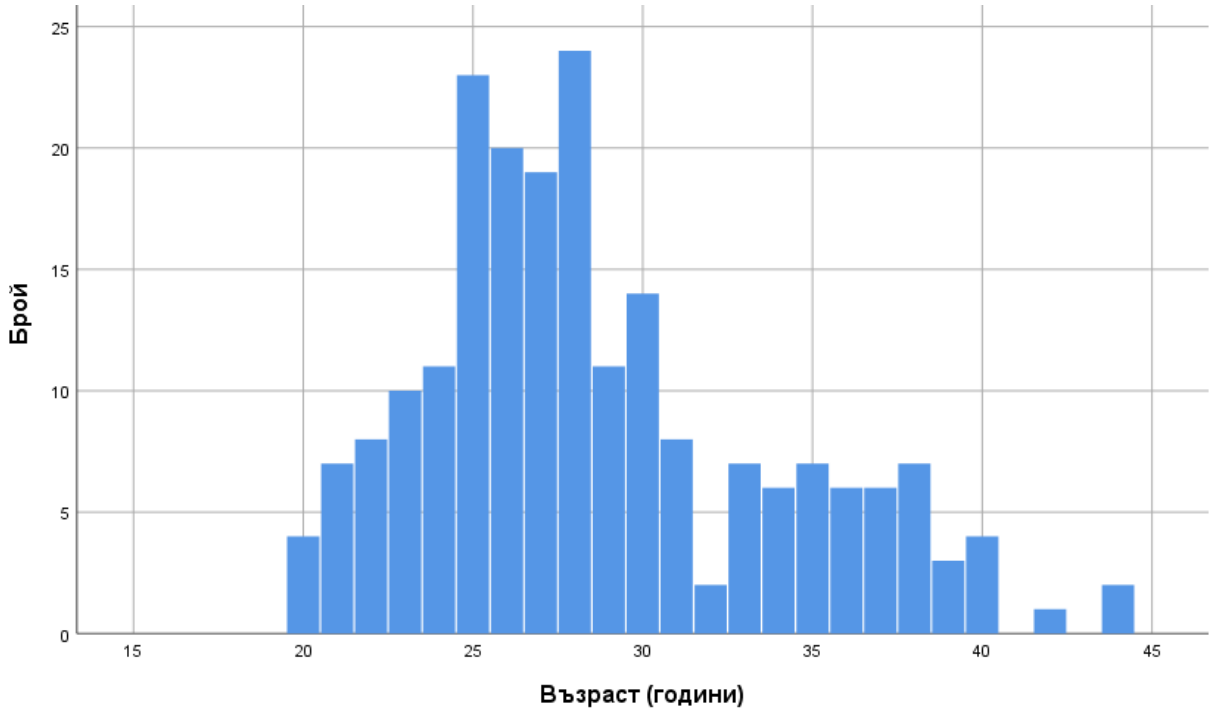
РЕЗУЛТАТИ

1. Анализ на някои демографски и анамнестични фактори при здрави бременни жени от Пловдивска област, обхванати от специалисти по програма „Майчино здравеопазване“

1.1. Демографски фактори

1.1.1. Възраст

Изследваната група бременни жени е 210, като 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. Средната възраст на изследваните жени е 28,56 ± 5,11 г. (mean ± SD). Минималната възраст е 20 г., а максималната 44 г. Най-голям е делът на бременните жени във възрастовия интервал 26 – 30 г. (таблица 3, хистограма 1).



Хистограма 1. Възрастово разпределение на наблюдаваната група бременни жени

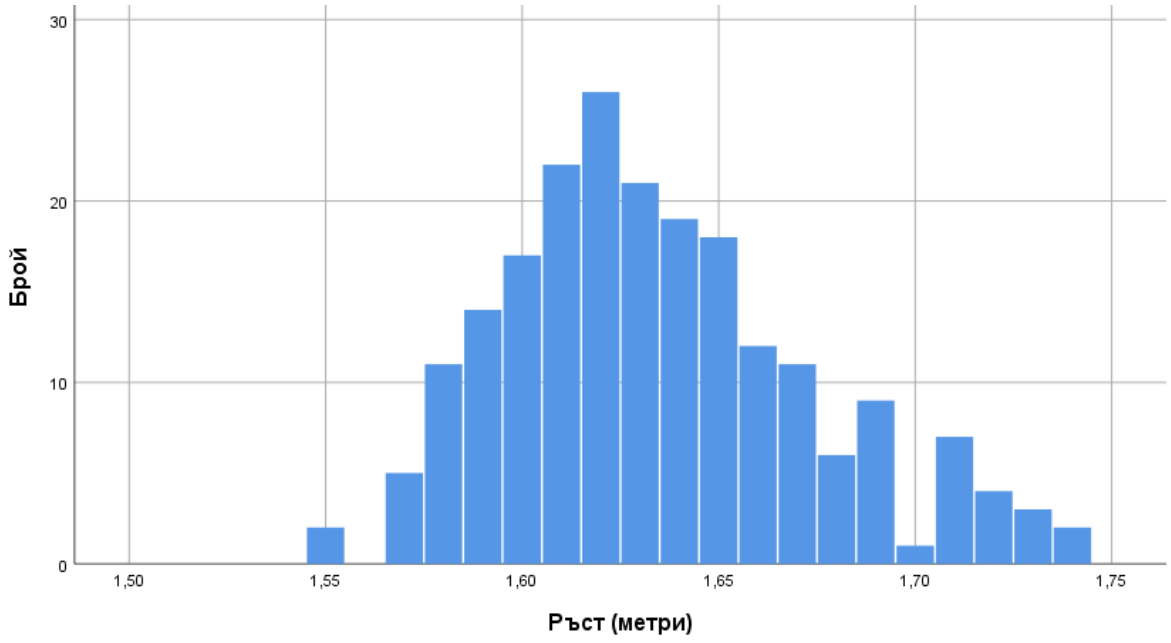
За оценка на статистическата значимост на връзката между възрастта в години и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) за всеки един триместър от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за първи, втори и трети триместър не установиха статистическа значимост на връзката разлика между сравняваните величини ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Оценка на статистическата значимост на връзката между възрастта в години и лабораторните показатели на щитовидната жлеза през всеки триместър от бременността – непараметричен анализ

Показател	TSH	fT4	fT3
I-ви триместър Възраст в години Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 -0,040 0,742	 0,218 0,072	 0,195 0,108
n	120	120	120
II-ри триместър Възраст в години Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,079 0,526	 -0,061 0,629	 -0,101 0,433
n	120	120	120
III-ти триместър Възраст в години Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,227 0,143	 0,241 0,147	 0,052 0,741
n	120	120	120

1.1.2. Ръст

Изследваната група бременни жени е 210, като 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. Средната стойност за ръста в метри е 1,64 ± 0,04 м (mean ± SD). Минималният ръст е 1,55 м, а максималният 1,74 м. Най-голям е делът на бременните жени във ръстовия интервал 1,60 – 1,65 м (таблица 3, хистограма 2).



Хистограма 2. Разпределение на ръста в метри на наблюдаваната група бременни жени

За оценка на статистическата значимост на връзката между ръста в метри и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) за всеки един триместър от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за втория триместър установиха статистическа значимост на връзката между сравняваните величини ($p < 0,05$): TSH ($p = 0,027$) и fT3 ($p = 0,013$) (таблица 2).

Таблица 2. Оценка на статистическата значимост на връзката между ръста в метри и лабораторните показатели на щитовидната жлеза през всеки триместър от бременността – непараметричен анализ

Показател	TSH	fT4	fT3
I-ви триместър Ръст в метри Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,093 0,447	 -0,043 0,726	 0,002 0,986
n	120	120	120
II-ри триместър Ръст в метри Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,273 0,027	 -0,080 0,523	 -0,315 0,013
n	120	120	120
III-ти триместър Ръст в метри Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 -0,065 0,679	 -0,030 0,847	 -0,147 0,347
n	120	120	120

1.1.3. Тегло преди забременяване

Изследваната група бременни жени е 210, като 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. Средната стойностна теглото в килограми на наблюдаваната група бременни жени преди забременяване е 60,62 ± 8,37 кг (mean ± SD). Минималното измерено тегло 46,00 кг, а максималното е 85,00 кг. Най-голям е делът на бременните жени във тегловия интервал 60 – 70 кг (таблица 3, хистограма 3).

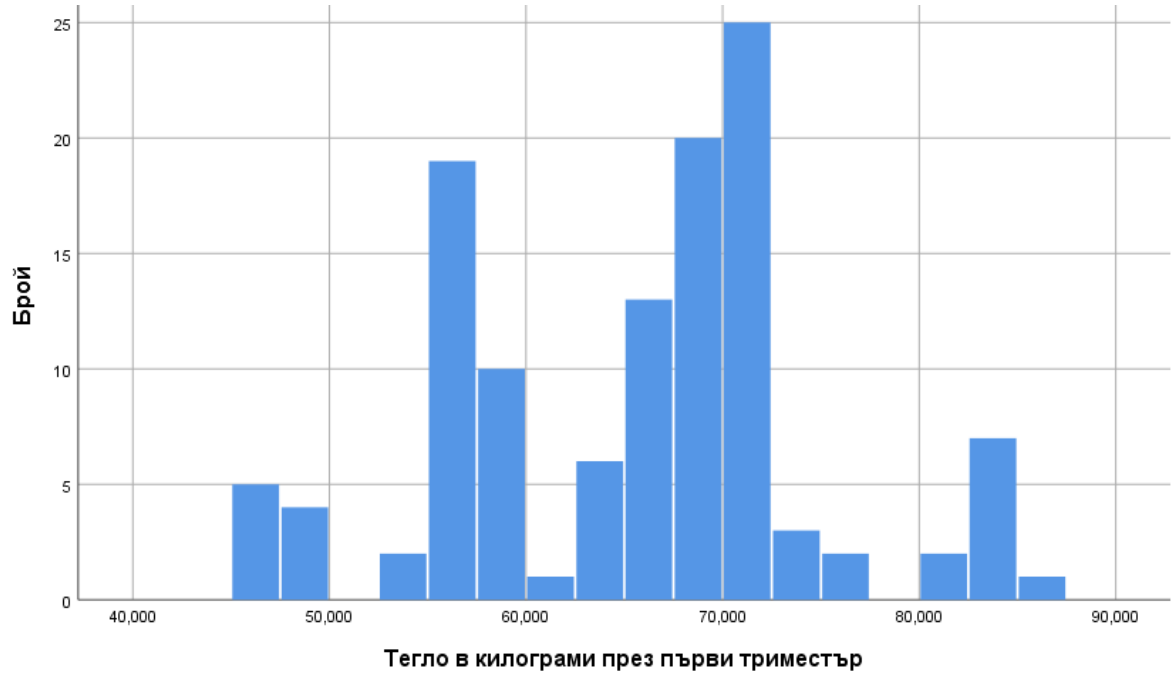
Хистограма 3. Разпределение на бременните жени по тегло в килограми преди забременяване

Таблица 3. Характеристика на изследваната група жени

Показател	min – max	mean ± SD	95% CI
Възраст (години)	20 – 44	28,56 ± 5,11	[27,67; 29,46]
Ръст (метри)	1,55 – 1,74	1,64 ± 0,04	[1,63; 1,65]
Тегло преди забременяване (килограми)	46,00 – 85,00	60,62 ± 8,37	[59,17; 62,10]
Тегло по време на прегледа през I-ви триместър (килограми)	46,00 – 87,00	65,08 ± 9,12	[63,43; 66,73]
Тегло по време на прегледа през II-ри триместър (килограми)	49,50 – 90,00	65,57 ± 9,06	[63,93; 67,21]
Тегло по време на прегледа през III-ти триместър (килограми)	50,00 – 96,00	74,23 ± 13,50	[70,73; 77,71]

1.1.4. Тегло на бременните жени през първия триместър

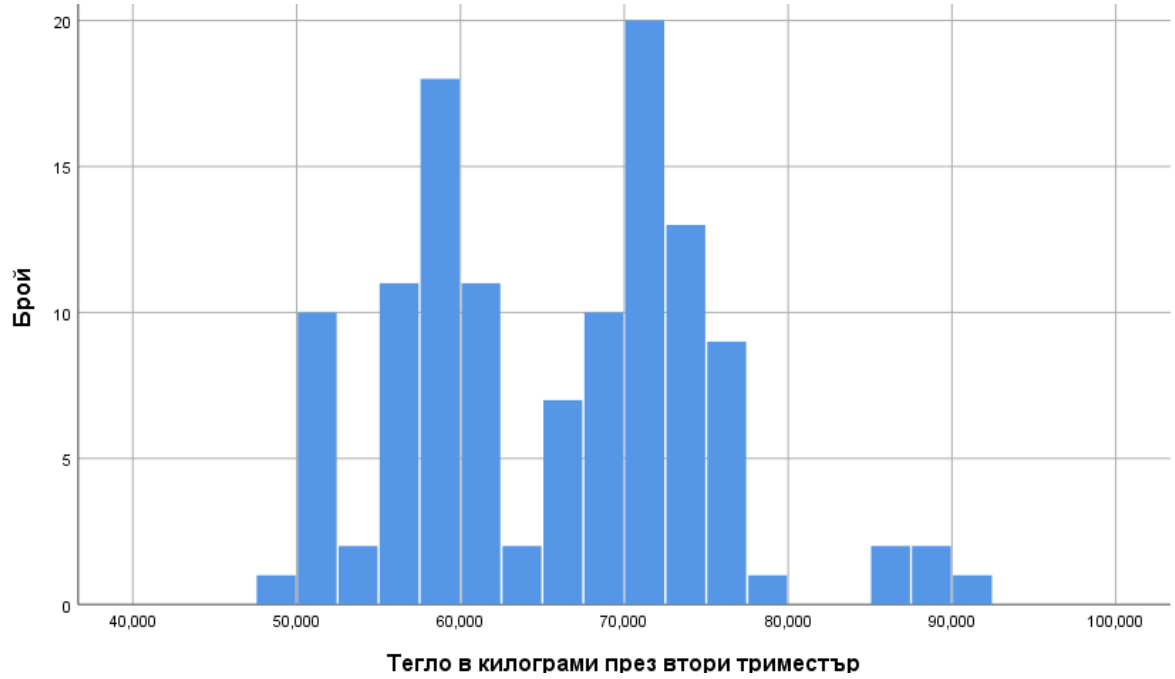
Теглото на бременните жени през първия триместър е измерено по време на клиничния преглед, като общия брой на наблюдаваните пациентки е 120. Средната стойност за теглото в килограми е 65,08 ± 9,12 кг (mean ± SD). Разликата между средната аритметична на теглото през първия триместър и това преди забременяване 4,46 кг. Минималното измерено тегло е 46,00 кг, а максималното е 87,00 кг. Най-голям е делът на бременните жени във тегловия интервал 65 – 75 кг (таблица 3, хистограма 4).



Хистограма 4. Разпределение теглото в килограми на бременните жени от първи триместър

1.1.5. Тегло на бременните жени през втория триместър

Теглото на бременните жени през втория триместър е измерено по време на клиничния преглед, като общия брой на наблюдаваните пациентки е 120. Средната стойност за теглото в килограми е 65,57 ± 9,06 кг (mean ± SD). Разликата между средната аритметична на теглото през втория триместър и това преди забременяване е 4,95 кг. Минималното измерено тегло е 49,500 кг, а максималното е 90,00 кг. Най-голям е делът на бременните жени във тегловия интервал 60 – 70 кг (таблица 3, хистограма 5).



Хистограма 5. Разпределение теглото в килограми на бременните жени от втори триместър

1.1.6. Тегло на бременните жени през третия триместър

Теглото на бременните жени през третия триместър е измерено по време на клиничния преглед, като общия брой на наблюдаваните пациентки е 120 (n = 120). Средната стойност за теглото в килограми е 74,23 ± 13,50 кг (mean ± SD). Разликата между средната аритметична на теглото през третия триместър и това преди забременяване е 13,61 кг. Минималното измерено тегло е 50,00 кг, а максималното е 96,00 кг. Най-голям е делът на бременните жени във тегловия интервал 70 и 90 кг (таблица 3, хистограма 6).

Хистограма 6. Разпределение теглото в килограми на бременните жени от трети триместър

За оценка на статистическата значимост на връзката между теглото в килограми за съответния триместър и лабораторните показатели на щитовидната жлеза за същия триместър (TSH, fT4 и fT3) от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за втория триместър ($p < 0,05$): fT4 ($p = 0,038$), както и данните за третия триместър ($p < 0,05$): fT3 ($p = 0,013$) установиха статистическа значимост на връзка между сравняваните величини (таблица 4).

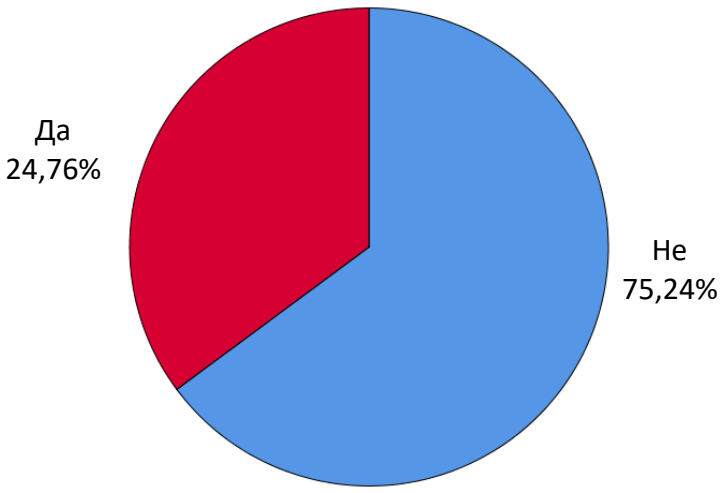
Таблица 4. Оценка на статистическата значимост на връзката между теглото в килограми за съответния триместър и лабораторните показатели на щитовидната жлеза за същия триместър от бременността – непараметричен анализ

Показател	TSH	fT4	fT3
I-ви триместър Тегло в килограми Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,105 0,393	 -0,051 0,679	 0,021 0,863
n	120	120	120
II-ри триместър Тегло в килограми Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 -0,40 0,768	 -0,274 0,038	 -0,061 0,660
n	120	120	120
III-ти триместър Тегло в килограми Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	 0,046 0,729	 0,179 0,171	 0,411 0,013
n	120	120	120

1.2. Анамнестични фактори

1.2.1. Фамилност за тиреоидна патология

Общия брои на наблюдаваните жени през трите триместъра от бременността е 210 (n = 210), 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността, като 158 (75,24%) не съобщават за наличие на фамилна обремененост по отношение на тиреоидна патология. При останалите 52 (24,76%) бременни жени са налице анамнестични данни за заболяване на щитовидната жлеза у близък родственик (таблица 5, хистограма 7).



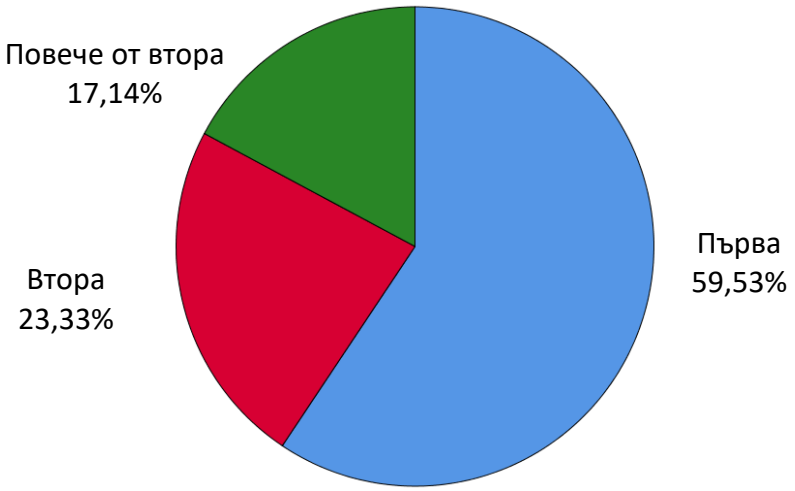
Хистограма 7. Процентно разпределение на бременните жени с наличие или отсъствие на фамилност за тиреоидна патология

Таблица 5. Характеристика на анамнестичните фактори при изследваната група жени

Характеристика	брой	процент
Фамилност за тиреоидна патология		
Не	158	75,24
Да	52	24,76
Поредност на бременността		
Първа	125	59,53
Втора	49	23,33
Повече от втора	36	17,14
Инфертилитет		
Не	180	85,71
Да	30	14,29
Спонтанни аборти		
Не	184	87,62
Да	26	12,38
Тютюнопушене		
Не	163	77,62
Да	47	22,38

1.2.2. Поредност на бременността

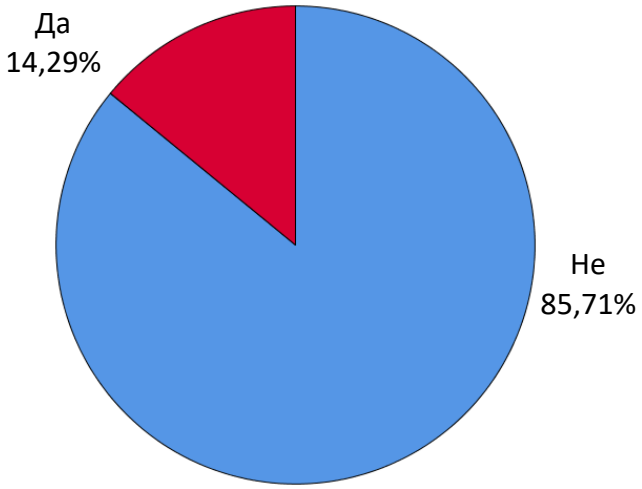
Общия брои на наблюдаваните жени през трите триместъра от бременността е 210 (n = 210), 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността, като 125 (59,53%) от тях съобщават, че това е първа бременност, 49 (23,33%) втора бременност, а при 36 (17,14%) това е повече от втора бременност. Данните за поредност на бременността са представени на таблица 5, хистограма 8.



Хистограма 8. Процентно разпределение на бременните жени по поредност на бременността

1.2.3. Инфертилитет

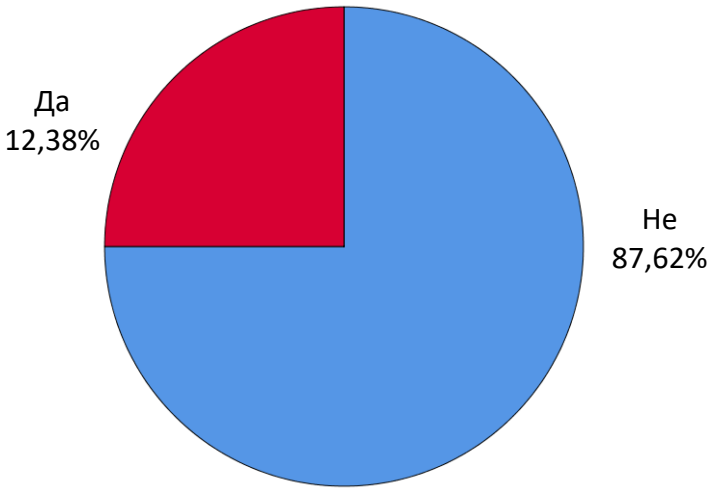
Факторът инфертилитет е оценен при 210 (n = 210), 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. При 180 (85,71%) от тях не се откриват данни за инфертилитет. Останалите 30 (14,29%) от тях съобщават за предхождащи проблеми при забременяване (таблица 5, хистограма 9).



Хистограма 9. Процентно разпределение на бременните жени по факторът инфертилитет

1.2.4. Спонтанни аборти

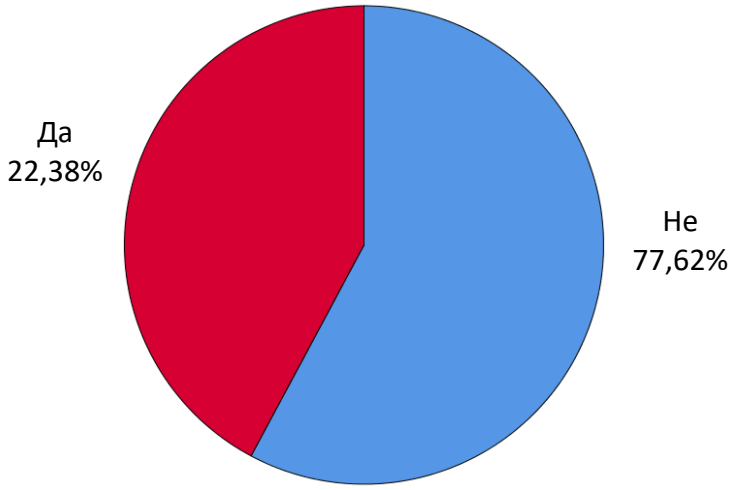
По отношение на фактора спонтанни аборти е оценена група от 210 (n = 210) бременни жени, като 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. При 184 (87,62%) не се откриват данни за предшестващи спонтанни аборти. Останалите 26 (12,38%) жени, съобщават за предхождащи спонтанни аборти (таблица 5, хистограма 10).



Хистограма 10. Процентно разпределение на бременните жени по липсата или наличие на спонтанен аборт

1.2.5. Тютюнопушене

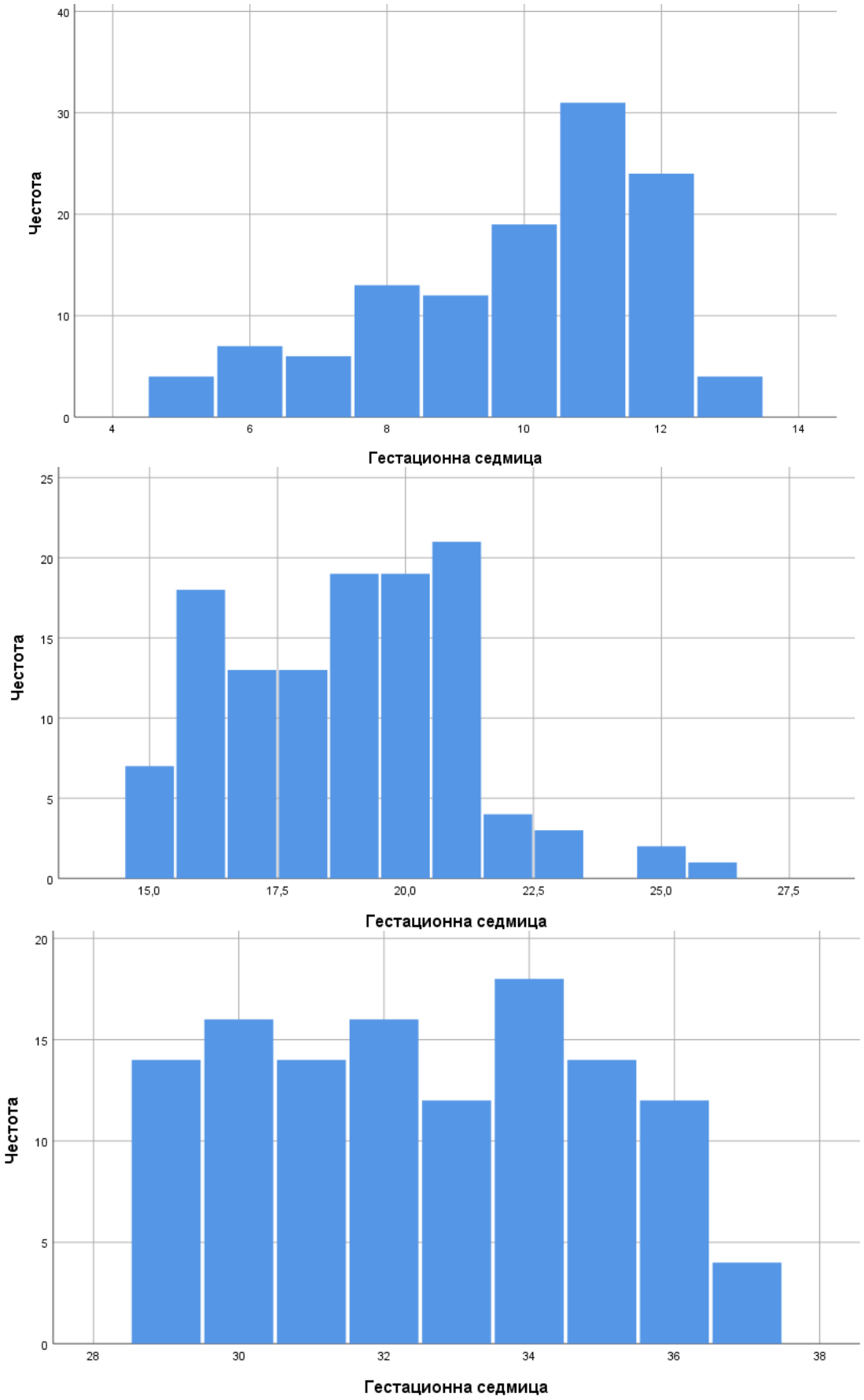
По отношение на фактора тютюнопушене са наблюдавани 210 (n = 210) бременни жени, като 84 от тях са наблюдавани през два триместъра, а 33 през три триместъра от бременността. Активни пушачи са 47 (22,38%), докато 163 (77,62%) съобщават, че не пушат (таблица 5, хистограма 11).



Хистограма 11. Процентно разпределение на бременните жени по фактора тютюнопушене

2. Изследване нивата на TSH и fT4 при здрави бременни с негативни титри на тиреоидни антитела в първи, втори и трети триместър на бременността

Първият триместър обхваща периода до 13-та гестационна седмица включително. Изследваните бременни жени през този триместър са 120 (n = 120) и са обхванати между 5-та и 13-та гестационна седмица. Най-голям е делът на тези от тях които са изследвани в 11-та гестационна седмица. Вторият триместър обхваща периода от 14-та до 28-ма гестационна седмица включително. Общият брой на наблюдаваните жени през втория триместър е 120 (n = 120), като те са изследвани в периода между 15-та и 28-ма гестационна седмица. Третият триместър обхваща периода след 28-ма гестационна седмица. Изследваните бременни жени през този триместър са 120 (n = 120) и са обхванати между 29-та и 37-та гестационна седмица (фигура 1).



Фигура 1. Хистограми на разпределението по гестационни седмици на бременните жени от първи (n = 120), втори (n = 120) и трети (n = 120) триместър

2.1. Определяне нивата на anti-TPO и anti-Tg при подбраната група от бременни жени в I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността

За оценка разпределението на стойностите на anti-TPO и anti-Tg са използвани следните статистически параметри: mean ± SD, min, max, 95% CI. При anti-TPO за първия триместър бяха определени следните параметри 0,43 ± 0,60 IU/ml (mean ± SD), 0,25 IU/ml (min), 3,58 IU/ml (max), [0,29; 0,56] (95% CI). Стойности под 9 IU/ml се считат за отрицателни. При anti-Tg за първия триместър бяха определени 0,99 ± 0,52 IU/ml (mean ± SD), 0,90 IU/ml (min), 3,31 IU/ml (max), [0,87; 1,12] (95% CI). Резултати под 4 IU/ml се приемат за отрицателни. Наблюдаваните жени през първия триместър са 120 (таблица 6).

За втория триместър бяха определени anti-TPO – 1,08 ± 1,84 IU/ml (mean ± SD), 0,25 IU/ml (min), 8,30 IU/ml (max), [0,61; 1,56] (95% CI); anti-Tg 1,01 ± 0,37 IU/ml (mean ± SD), 0,90 IU/ml (min), 2,50 IU/ml (max), [0,92; 1,11] (95% CI). Наблюдаваните жени през втория триместър са 120 (таблица 6).

За третия триместър бяха определени anti-TPO – 0,57 ± 1,15 IU/ml (mean ± SD), 0,25 IU/ml (min), 6,97 IU/ml (max), [0,29:0,87] (95% CI); anti-Tg 1,03 ± 0,45 IU/ml (mean ± SD), 0,90 IU/ml (min), 3,37 IU/ml (max), [0,91; 1,15] (95% CI). Наблюдаваните жени през третия триместър са 120 (таблица 6).

Таблица 6. Средни стойности на anti-TPO и anti-Tg при изследваната група бременни жени в I-ви, II-ри, III-ти триместър на бременността, описателни статистически параметри за наблюдаваната група

Показател	n	mean ± SD	min	max	95% CI
I-ви триместър					
anti-TPO	120	0,43 ± 0,60	0,25	3,58	[0,29; 0,56]
anti-Tg	120	0,99 ± 0,52	0,90	3,31	[0,87; 1,12]
II-ри триместър					
anti-TPO	120	1,08 ± 1,84	0,25	8,30	[0,61; 1,56]
anti-Tg	120	1,01 ± 0,37	0,90	2,50	[0,92; 1,11]
III-ти триместър					
anti-TPO	120	0,57 ± 1,15	0,25	6,97	[0,29:0,87]
anti-Tg	120	1,03 ± 0,45	0,90	3,37	[0,91; 1,15]

2.2. Определяне нивата на TSH и fT4 при подбраната група от бременни жени в I-ви , II-ри, и III-ти триместър на бременността

За оценка разпределението на стойностите на TSH и fT4 са използвани следните статистически параметри: mean ± SD, min, max, 95% CI, median. Наблюдаваните жени през първия, втория и третия триместър са по 120. При TSH за първия триместър бяха определени 1,826 ± 0,889 (mean ± SD),

0,056 (min), 3,668 (max), [1,68; 1,98] (95% CI), 1,723 (median). Референтен интервал за TSH по данни на използвания метод е 0,34 – 5,6 mIU/l. При fT4 за първия триместър бяха определени 9,57 ± 1,74 (mean ± SD), 6,27 (min), 12,76 (max), [9,27; 9,86] (95% CI), 9,86 (median). Референтен интервал за fT4 по данни на използвания метод е 7,86 – 14,41 pmol/l (таблица 7).

За втория триместър бяха определени TSH 2,591±1,125 (mean ± SD), 0,766 (min), 4,787 (max), [2,40; 2,79] (95% CI), 2,336 (median); fT4 – 7,27 ± 1,95 (mean ± SD), 4,20 (min), 12,64 (max), [6,93; 7,60] (95% CI), 6,90 (median) (таблица 7).

За третия триместър бяха определени TSH 2,538 ± 1,228 (mean ± SD), 0,895 (min), 5,434 (max), [2,23; 2,85] (95% CI), 2,524 (median); fT4 – 7,57 ± 2,24 (mean ± SD), 4,13 (min), 11,60 (max), [6,99; 8,14] (95% CI), 7,96 (median) (таблица 7).

Таблица 7. Средни стойности на TSH и fT4 при изследваната група бременни жени в I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността, описателни статистически параметри за наблюдаваната група

Показател	n	mean ± SD	min	max	95% CI	median
I-ви триместър						
TSH	120	1,826 ± 0,889	0,056	3,668	[1,68; 1,98]	1,723
fT4	120	9,57 ± 1,74	6,27	12,76	[9,27; 9,86]	9,86
II-ри триместър						
TSH	120	2,591 ± 1,125	0,766	4,787	[2,40; 2,79]	2,336
fT4	120	7,27 ± 1,95	4,20	12,64	[6,93; 7,60]	6,90
III-ти триместър						
TSH	120	2,538 ± 1,228	0,895	5,434	[2,23; 2,85]	2,524
fT4	120	7,57 ± 2,24	4,13	11,60	[6,99; 8,14]	7,96

3. Анализ на функционалните тиреоидни показатели на здрави бременни жени зависимост от морфологичните характеристики на щитовидната жлеза оценена чрез тиреоидните обеми на жлезата и физиологичните промени в тиреоидната функция в отделните етапи на бременността

3.1. 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 ± 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 на връзката между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през първия триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за първия триместър установиха статистическа значимост на връзката между сравняваните величини ($p < 0,05$): TSH ($p = 0,019$), fT4 ($p = 0,040$) и fT3 ($p = 0,028$) (таблица 8 и таблица 9).

Таблица 8. Средни стойности на тиреоидните обеми при изследваната група от здрави бременни жени в I-ви и II-ри и III-ти триместър на бременността, описателни статистически параметри за наблюдаваната група

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

Таблица 9. Оценка на статистическата значимост на връзката 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 Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-0,282 0,019	0,247 0,040	0,265 0,028
n	120	120	120
II-ри триместър Тиреоиден обем Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-0,024 0,846	-0,199 0,109	-0,050 0,698
n	120	120	120
III-ти триместър Тиреоиден обем Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-0,009 0,945	-0,112 0,394	0,103 0,434
n	120	120	120

3.2. 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 7,57 ± 1,95 ml (mean ± 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 на връзката между тиреоидните обеми и лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) на щитовидната жлеза през втория триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистическа значимост на връзката ($p > 0,05$) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH ($p = 0,846$), fT4 ($p = 0,109$) и fT3 ($p = 0,698$) (таблица 8 и таблица 9).

3.3. 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 7,60 ± 1,70 ml (mean ± 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 на връзката между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през третия триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистическа значимост на връзката ($p > 0,05$) при наблюдаваните показатели за третия триместър: TSH ($p = 0,945$), fT4 ($p = 0,394$) и fT3 ($p = 0,434$) (таблица 8 и таблица 9).

4. Определяне на популационно-специфични референтни интервали

Популационно-специфични референтни интервали бяха определени от получените до този момент стойността на TSH и fT4 за I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността, при здрави бременни жени от изследваната популация.

Границите на популационно-специфичната референтна област са определени съгласно методът за статистическа обработка на референтните стойности, препоръчан от Международната федерация по клинична химия

и Института по клинични и лабораторни стандарти. Спазени са и препоръките на тези организации относно подбора на бременните жени.

Изследван е вида на статистическото разпределение на стойностите на концентрациите на измерените показатели за първи и втори и трети триместър от бременността. За целта е направена оценка, базирана на хистограми, тест на Колмогоров-Смирноф, коефициент на асиметрия (skewness) и ексцес (kurtosis), P-value. Стойностите на коефициентите на асиметрия и ексцес и съответните P-value стойности от формалните статистически хипотези са посочени в таблица 10. Установено е отклонение от нормалното разпределение за наблюдаваните параметри за първи и втори и трети триместър.

Таблица 10. Оценка вида на разпределението на изследваните показатели при бременните жени от първи (n = 120), втори (n = 120) и трети триместър (120)

Показател	N	Коефициент на асиметрия (skewness) ±SE	Коефициент на ексцес (kurtosis) ±SE	One-simple Kolmogorov-Smirnov test	P-value
I-ви триместър TSH	120	0,119 ± 0,206	-0,901 ± 0,410	0,116	0,000
I-ви триместър fT4	120	-0,070 ± 0,209	-1,113 ± 0,413	0,145	0,001
II-ри триместър TSH	120	0,431 ± 0,211	-0,859 ± 0,419	0,117	0,009
II-ри триместър fT4	120	0,601 ± 0,211	0,156 ± 0,419	0,099	0,030
III-ти триместър TSH	120	0,996 ± 0,304	0,542 ± 0,438	0,174	0,000
III-ти триместър fT4	120	-0,084 ± 0,304	-1,070 ± 0,599	0,181	0,006

На изследваните показатели TSH и fT4 за трите триместъра от бременността бяха определени следните описателни статистически параметри: минимална стойност (min), максимална стойност (max), средна аритметична стойност ± стандартно отклонение (mean ± SD), 95% интервал на доверителност (95% CI) и median. Посочените параметри и техните стойности са представени в таблица 7.

За изчисление на референтните интервали на TSH и fT4 за всеки един триместър триместър от бременността бе използван параметричния метод, като предварително се извърши анализ на резултати от описателните

статистически параметри и нормалността на разпределението. При отклонение от нормалното разпределение бяха приложени следните подходи: използване на горепосочения параметричен метод, но след трансформация на данните, посредством оператор десетичен логаритъм.

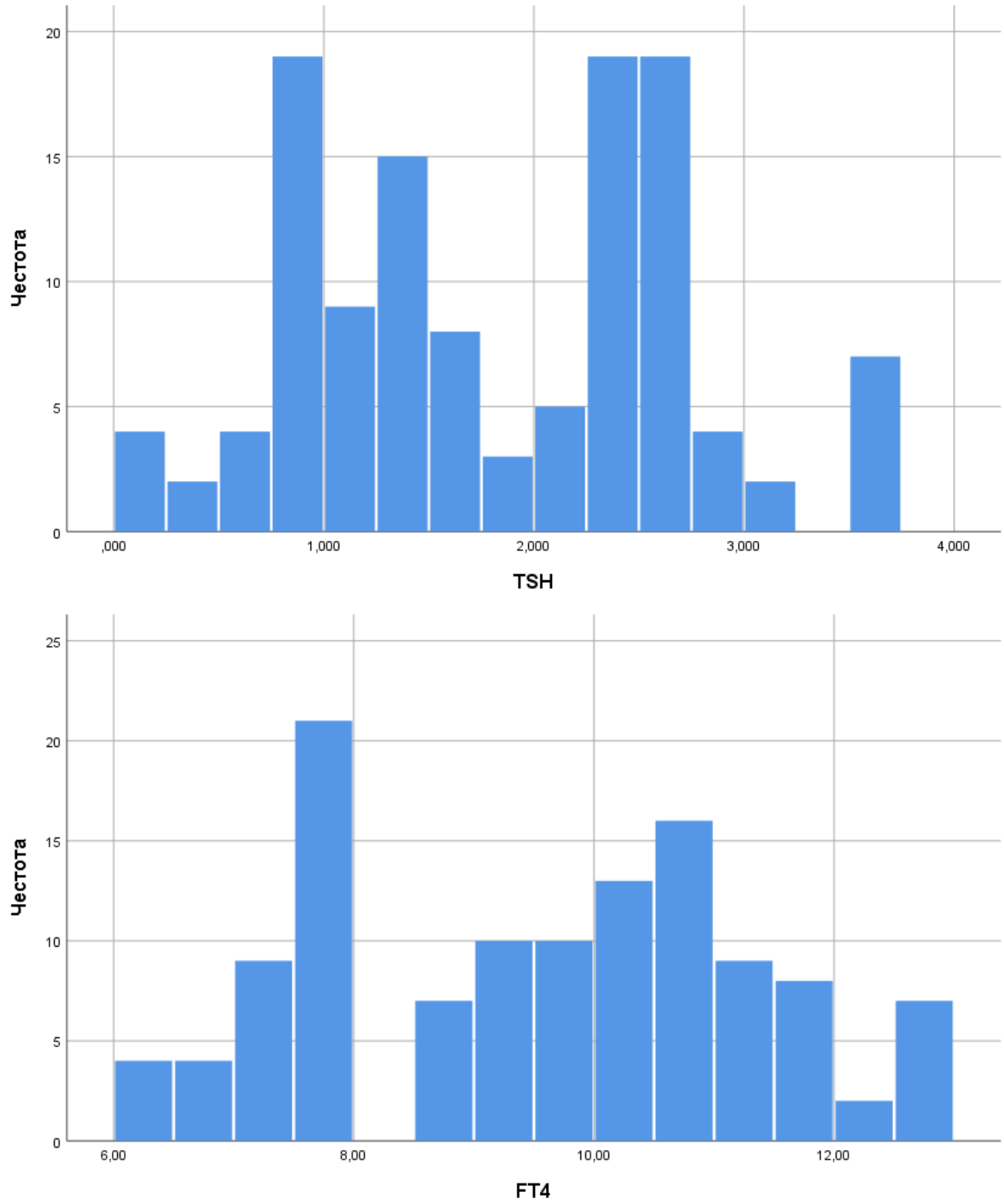
4.1. Референтни интервали за показателите TSH и fT4 през първия триместър от бременността

За избор на статистически метод при изчисление на референтните интервали на TSH и fT4 през първи триместър от бременността бяха използвани резултатите от описателните статистически параметри и нормалността на разпределението. На всеки един от двата измервани показателя бе изчислена референтна стойност в съответната мерна единица и 90% интервал на доверителност (таблица 11).

При изготвянето на референтните граници на TSH и fT4 за първия триместър от бременността бяха използвани резултатите от 120 здрави бременни жени получени до момента. Разпределението на концентрациите на тези показатели е демонстрирано на фигура 2.

Таблица 11. Референтни граници за TSH и fT4 през първи триместър от бременността (параметрична оценка two-stage transformation metod)

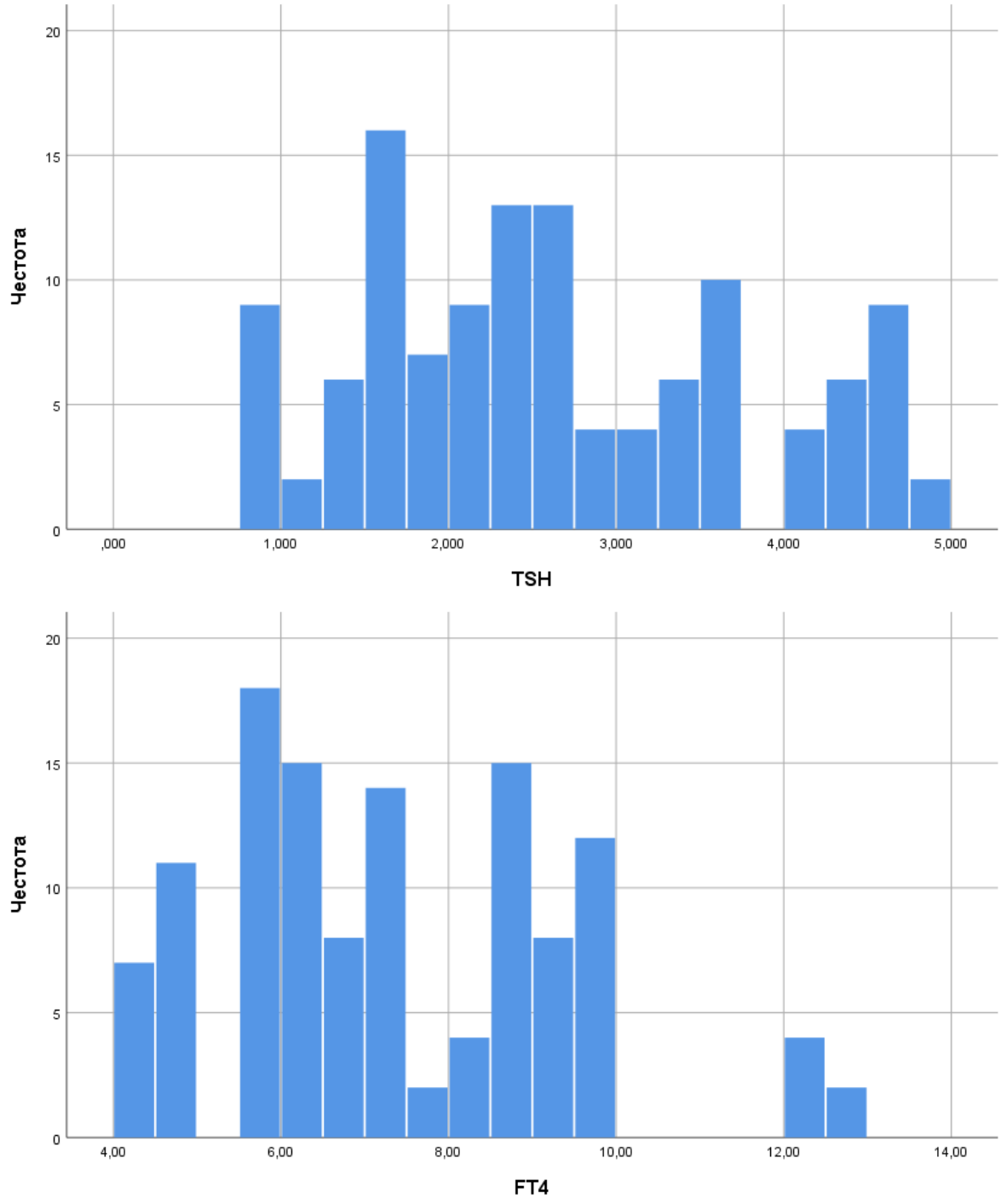
Показател	Реф. стойности mIU/l	90% интервал на доверителност
I-ви триместър TSH		
Долна граница	0,318	[0,173; 0,475]
Горна граница	3,486	[3,283; 3,681]
	Реф. стойности pmol/l	90% интервал на доверителност
I-ри триместър fT4		
Долна граница	6,51	[6,24; 6,80]
Горна граница	12,44	[12,18; 12,67]



Фигура 2. Хистограми на разпределението на концентрациите на TSH и fT4 при бременните жени от първи триместър (n = 120)

4.2. Референтни интервали за показателите TSH и fT4 през втория триместър от бременността

При изготвянето на референтните граници на TSH и fT4 за втория триместър от бременността бяха използвани резултатите от 120 здрави бременни жени получени до момента. Разпределението на концентрациите на тези показатели е демонстрирано на фигура 3.



Фигура 3. Хистограми на разпределението на концентрациите на TSH и fT4 при бременните жени от втори триместър (n = 120)

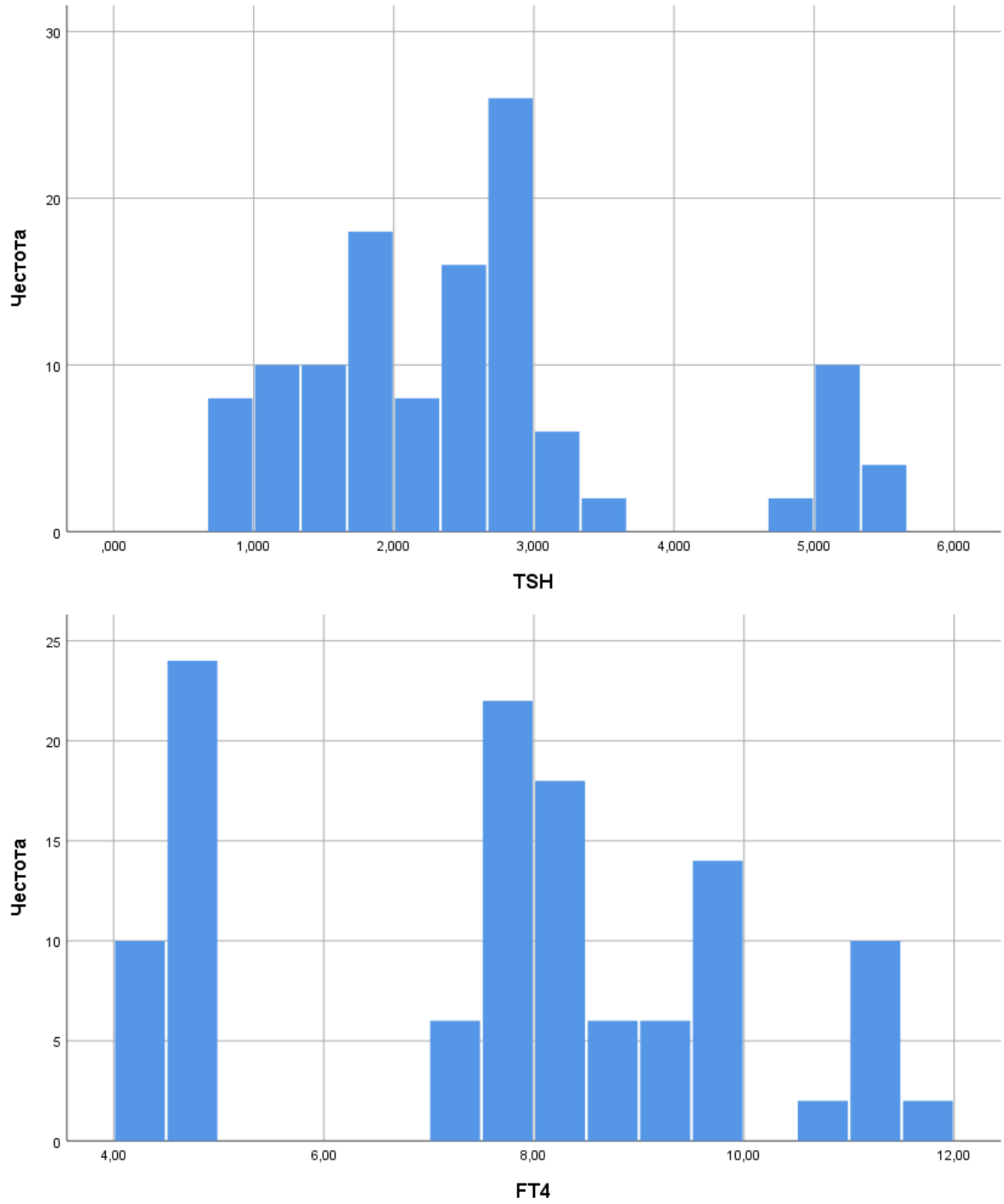
При изчислението на референтните интервали на TSH и fT4 през втори триместър от бременността бе използван параметричния метод, след като се оцениха резултатите получени от описателните статистически параметри и се анализира нормалността на разпределението. На всеки един от двата измервани показателя бе изчислена референтна стойност в съответната мерна единица и 90% интервал на доверителност (таблица 12).

Таблица 12. Референтни граници за TSH и fT4 през втори триместър от бременността (параметрична оценка two-stage transformation metod)

Показател	Реф. стойности mIU/l	90% интервал на доверителност
II-ви триместър TSH		
Долна граница	0,947	[0,839; 1,067]
Горна граница	4,897	[4,583; 5,209]
	Реф. стойности pmol /l	90% интервал на доверителност
II-ри триместър fT4		
Долна граница	4,26	[4,00; 4,55]
Горна граница	11,45	[10,75; 12,18]

4.3. Референтни интервали за показателите TSH и fT4 през третия триместър от бременността

При изготвянето на референтните граници на TSH и fT4 за третия триместър от бременността бяха използвани резултатите от 120 здрави бременни жени получени до момента. Разпределението на концентрациите на тези показатели е демонстрирано на фигура 4.



Фигура 4. Хистограми на разпределението на концентрациите на TSH и fT4 при бременните жени от трети триместър (n = 120)

При изчислението на референтните интервали на TSH и fT4 през третия триместър от бременността бе използван параметричния метод, след като се оцениха резултатите получени от описателните статистически параметри и се анализира нормалността на разпределението. На всеки един от двата измервани показателя бе изчислена референтна стойност в съответната мерна единица и 90% интервал на доверителност (таблица 13).

Таблица 13. Референтни граници за TSH и fT4 през трети триместър от бременността (параметрична оценка two-stage transformation metod)

Показател	Реф. стойности mIU/l	90% интервал на доверителност
III-ти триместър TSH		
Долна граница	0,888	[0,731; 1,073]
Горна граница	5,391	[4,582; 6,145]
	Реф. стойности pmol /l	90% интервал на доверителност
III-ти триместър fT4		
Долна граница	3,68	[3,23; 4,20]
Горна граница	11,17	[10,75; 11,54]

ОБСЪЖДАНЕ

Бременността е стрес за щитовидната жлеза, защото в този период настъпват значителни функционални промени в жлезата. Познаването на физиологичната тиреоидана адаптация през този период е съществено важно при оценка на тиреоидната дисфункция. Нормалното функциониране на щитовидната жлеза е от значение за сърдечно съдовата система, кислородната консумация и основна обмяна, въглехидратната обмяна, стимулацията на тополопродукцията, нормалния растеж и развитие на тъканите и органите. Тиреоидните хормони имат и специфични физиологични ефекти върху плода и новороденото и са абсолютно необходими за неговото нормално развитие, съзряване и нормална мозъчна функция. През феталният период и в ранна детска възраст те повлияват развитието на мозъчната и малкомозъчна кора и базалните ганглий, пролиферацията на аксоните, синапогенезата, разклоняването на дендритите и миелинизацията на нервните влакна, състоянието на будност, реактивоспособността, способността за запаметяване и обучение, както и емоционалния тонус на детето. Доказана е корелация между интелигентността на децата и нивото на майчините тиреоидни хормони по време на бременност.

През първите 10 – 12 седмици от бременността, плодът е изцяло зависим от майчините хормони на щитовидната жлеза, които преминават през плацентата. Към края на първите 3 месеца плодът започва собствен синтез на щитовидни хормони. Въпреки това, той остава зависим от майчините хормони и количество йод, който е необходим за синтеза на тироксин и трийодтиронин.

Бременността оказва въздействие върху щитовидна жлеза и нейната функция. Наблюдават се поредица от промени свързани с физиологичната адаптация на майчината жлезата, които се проявяват в различните етапи на бременността. Те обезпечават повишените но физиологични потребности на майка и плода през този период.

По време на бременността щитовидната жлеза увеличава размера си с 10% в страните богати на йод, и с 20% до 40% в области с недостиг на йод. Повишава се дневната нужда от йод, както и плацентарната дейодиназна активност и бъбречния клирънс на йод. През първия триместър майчиният hCG пряко стимулира TSH рецептора, увеличавайки производството на хормони на щитовидната жлеза, което води до последващо намаляване на серумна концентрация на TSH. Структурните особености на този димерен

гликопептид обуславят слабата TSH-подобна активност на хормона. След зачеването циркулиращия тироксин свързващ глобулин и общият Т4 се увеличават до 7-ма гестационна седмица и достигат своя пик приблизително около 16-та гестационна седмица. Стимулира се секрецията на TSH до установяване на ново равновесие между общата и свободната фракция на Т4. Производството на тироидни хормони, тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), се увеличават с близо 50%, вследствие и на повишените естрогени, които от своя страна стимулират чернодробната продукция на тироксин-свързващ глобулин и намаляват свободната (биоактивна) фракция на хормона в циркулацията. Здравата щитовидна жлеза се адаптира към тези особености чрез промяна на хормоналния метаболизъм, усвояването на йода и регулацията на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза.

Бременните са уязвимата част от населението. Разстройствата във функционирането на щитовидната жлеза са сред най-често срещаните ендокринни заболявания по време на бременността. Те се проявяват при около 2 – 4% от общата популация изявени като хипо или хиперфункция.

За целите на проучването определянето на серумните нива на показателите за оценка на тиреоидна функция – тиреостимулиращ хормон, свободен тироксин, тиреопероксидазни антитела, тиреоглобулинови антитела се извърши на автоматичен имунологичен анализатор Access 2® на американския производител Beckman Coulter Inc. чрез хемилуминесцентен имунохимичен анализ.

Лабораторията провежда ежедневен вътрелабораторен контрол на качеството за всички изследвани показатели. Външна оценка на качеството на показателите се осъществява чрез участие в НСВОК и международна програма INSTAND, за което лабораторията разполага със съответните сертификати.

Извършена бе обработка на данните от наблюдаваните демографски и анамнестични фактори при здравите бременни жени включени в това проучване. Анализа на данните установено че средна възраст от 28 г. е съпоставима с данните от Национален статистически институт за 2022 г. Съпоставими с литературните данни са и установените в проучването резултатите от 12,38% относно спонтанната загуба на бременност. При 14,29% от наблюдаваните бременни жени се откриват данни за затруднение при забременяване. Подобен процент се описва и от Европейска тиреоидна асоциация. Установеният процент от 24,76 за фамилност по отношение на тиреиодната патология е сходен този описан от други автори. Процента на

бременните жени активните пушачи установен в това проучване е 22,38%. Данните са близки до тези за страната публикувани в други проучвания.

При оценка на статистическата значимост на връзката между ръста в метри и нивата на лабораторните показатели (fT4 и fT3) за всеки един триместър от бременността, бе установена такава значимост ($p < 0,05$): TSH ($p = 0,027$) и fT3 ($p = 0,013$) за втория триместър.

Установена бе статистическата значимост на връзката между теглото в килограми за съответния триместър и лабораторните показатели на щитовидната жлеза за същия триместър (TSH, fT4 и fT3). За втори триместър ($p < 0,05$): fT4 ($p = 0,038$), както и за трети триместър ($p < 0,05$): fT3 ($p = 0,013$).

На всички бременни жени от наблюдаваната група бяха определени нивата на anti-TPO и anti-Tg. За оценка разпределението на стойностите на anti-TPO и anti-Tg са използвани следните статистически параметри: mean ± SD, min, max, 95% CI. Всички включени в наблюдението жени са с негативни титри на тиреоидните антитела спрямо прилаганите от нас референтните интервали. При anti-TPO стойности под 9 IU/ml се считат за отрицателни. При anti-Tg резултати под 4 IU/ml се приемат за отрицателни.

Анализа на измерените концентрации на TSH при наблюдаваната група бременни жени за целия период на бременността установи, че в първи триместър три от тях ($n = 3$) са под долна референтна граница. Стойностите са сравнени с прилаганият от нас до сега референтен интервал от 0,34 – 5,6 mIU/l за целия период на бременността. По данни на някой проучвания, серумен TSH под 0,1 mIU/l (в някои случаи дори неоткриваем) може да присъства при приблизително 5% от жените до 11-та гестационна седмица. Geralyn Lambert et al в своето проучване обхващащо 9562 жени през първи и втори триместър отчитат средна аритметична стойност на 5-ти персентил 0,13 за първи и 0,36 за втори триместър при $p < 0,0001$. Авторите установяват че поне една от 75 сдвоени проби е със стойност под 0,01 mIU/l. По време на бременност жените имат по-ниски серумни концентрации на TSH от периода преди бременността и TSH под долна граница от 0,4 mIU/l за небременни жени се наблюдава при 15% от здравите жени през първия триместър на бременността. Бременните жените с потиснат TSH са до около 10% през втория триместър и 5% през третия триместър. Въпреки че понижението на TSH в референтния диапазон е наблюдавано при всички популации, степента на намалението варира значително между различните раси и етнически групи.

Бременните жените като цяло имат по-ниски концентрации и на fT4 от небременните жени. Нашето проучване за първи триместър при fT4 установи средна аритметична стойност от 9,57 pmol/l минимална стойност 6,27 pmol/l а максимална 12,76 pmol/l които са по ниски в сравнение с референтния интервал на прилагания към момента метод 7,6 – 14,41 pmol/l. През втори триместър разпределението бе следното: средна аритметична стойност от 7,27 pmol/l, минимална стойност 4,20 pmol/l, максимална 12,64 pmol/l, а за третия средна аритметична стойност от 7,57 pmol/l минимална стойност 4,13 pmol/l, максимална 11,60 pmol/l. Наблюдава се и понижение на всички стойности през втория триместър. За разлика от получените от нас данни Яначкова и кол. в своето проучване от 2019 г., получават средна стойност за първи триместър 15,202 pmol/l, за втори триместър 13,509 pmol/l, а за трети 12,002 pmol/l. Geralyn Lambert et al установяват, че стойностите на свободния Т4 са по високи през първия триместър отколкото през втория за всички наблюдавани от тях персентили $p < 0,0001$. Различията в получените резултати при тези проучвания убедително показват необходимостта и от определяне на популационни референтни граници за fT4. На всички наблюдавани в проучването жени бяха измерени и нивата на fT3 с оглед да се потвърди еутиреоидното състояние на щитовидната жлеза.

Обемът на щитовидната жлеза е установен както палпаторно така и ехографски. 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. 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, а според М. Боянов за българската 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). 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). 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. 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. 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), заключват 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. Това предполага и нашето проучване. 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 ИТМ. Те могат да се разглеждат като индикатори за метаболитни и хемодинамични промени по време на бременност.

За оценка на статистическата значимост на връзката между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през първия, втория и третия триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). При данните за първия триместър се установи статистическа значимост на връзката между сравняваните величини ($p < 0,05$): TSH ($p = 0,019$), fT4 ($p = 0,040$) и fT3 ($p = 0,028$). Не се установи статистически значимост на връзка ($p > 0,05$) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH ($p = 0,846$), fT4 ($p = 0,109$) и fT3 ($p = 0,698$) и третия триместър TSH ($p = 0,945$), fT4 ($p = 0,394$) и fT3 ($p = 0,434$).

Популационно-специфични референтни за TSH и fT4 съответно в I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността, при здрави бременни жени от изследваната популация интервали бяха определени от получените до този момент стойности на съответните показатели. При изчисление на референтните интервали на TSH и fT4 за всеки един триместър триместър от бременността бе използван параметричния метод. Анализа на данните е извършен посредством специализиран програмен продукт RefVal 4,11. Критериите за подбор на наблюдаваната група са съобразени с общоприетите препоръки на Международната федерация по клинична химия (IFCC) и Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

Референтни интервали за TSH подобни на тези препоръчани от ATA за 2011 г. и БДЕ (2019) са получени и от някой проучвания в Европа, като референтните диапазони са определени предимно въз основа на резултатите от няколко проучвания при бременни жени. Публикувани са и други по мащабни проучвания относно център специфични и триместър специфични референтни интервали. Важно е, да се отбележи че резултатите от тези проучвания показват съществени разлики в популацията относно горната област на TSH референтния интервал. Тези разлики могат частично да се дължат от една страна на разликите в йоден статус между популациите а от друга на расовата, географска и етническа принадлежност.

Нашето проучване установи специфичен референтен интервал за TSH за първи триместър 0,318 – 3,486 mIU/l. Близки до нашите са и резултатите получени от едно проучване проведено през 2019 г. от Яначкова и кол. 0,30 – 2,97 mIU/l. Други автори получават по ниски стойности както за долна така и за горна граница. Полученият от Haddow et al интервал е 0,08 – 2,73 mIU/l. Подобни резултати са получили Stricker et al. (0,09 – 2,83 mIU/l,) както и Panesar et al. (0,03 – 2,30 mIU/l). За разлика от тях Marwaha et al. получават по-високи резултати (0,60 – 5,00 mIU/l).

За втория триместър референтния интервала за TSH който установихме е 0,947 – 4,897 mIU/l. Близки до нашите са и резултатите получени от проучване проведено от Marwaha et al. (0,60 – 5,00 mIU/l). Други автори получават по ниски стойности както за долна така и за горна граница. Такива са резултатите получени през 2019 г. от Яначкова и кол. (0,596 – 3,514 mIU/l). Полученият от Haddow et al интервал е 0,39 – 2,70 mIU/l, също е по-нисък както при долната така и при горната граница. Подобни са и резултати на Stricker et al. (0,09 – 2,83 mIU/l), както и на Panesar et al. (0,03 – 2,30 mIU/l).

За третия триместър референтния интервала за TSH който установихме е 0,888 – 5,391 mIU/l. Близки до нашите са и резултатите получени от проучване проведено от Marwaha et al. (0,74 – 5,70 mIU/l). Други автори получават по ниски стойности както за долна така и за горна граница. Такива са резултатите получени през 2019 г. от Яначкова и кол. (1,647 – 3,870 mIU/l). Полученият от Soldin et al. интервал е 0,43 – 2,78 mIU/l, също е по-нисък както при долната така и при горната граница. Подобни са и резултати на Stricker et al. (0,31 – 2,90 mIU/l), както и на Panesar et al. (0,03 – 2,30 mIU/l).

Данните от анализа на резултатите получени от различните автори показват, че прилагането на регионални популационно изградени референтни граници за TSH ще са най-чувствителни при интерпретация на TSH стойностите и за оценка на тиреоидната функция при бременни жени.

При определянето на методологични и тримесечни специфични референтни диапазони за fT4 влияние оказват както физиологични особености свързани с бременността така и намирането на представителна бройка индивиди със специфични състояния каквото е бременността които да са с нормален йоден прием и от различни етнически групи. Въпреки описаните трудности при анализа на концентрацията на fT4 по време на бременност също се установяват разлики от тези при небременни жени. В едно проучване на Lee RH et al. например се съобщава че, 18% (19/107) от получените стойности на fT4 през втория триместър и 40% (27/68) през третия триместър са под, нормалните за небременната популация стойности.

Получените от нас референтни интервали за първи 6,51 – 12,44 pmol/l, втори 4,26 – 11,45 pmol/l и трети 3,68 – 11,17 pmol/l триместър се различават от тези публикувани от Gilbert et al., които установяват за първи триместър: 10,4 – 17,8 pmol/l, а за втори: 9 – 19 pmol/l. Подобни са резултатите на Andersen et al. за втори триместър 10,30 – 18,15 pmol/l. Lican Han L. et al. в едно проучване от 2018 г. получават за първи триместър 11,8 – 18,4 pmol/L; за втори триместър 11,6 – 17,4 pmol/L; и за трети триместър съответно 9,7 – 15,1 pmol/L. Kostecka-Matyja M et al. в своето проучване от 2017 година си поставят за цел да оценят триместър специфичните референтни интервали за TSH, fT3 и fT4 за бременни жени при полското население. Изчислените от тях референтни стойности са 0,009 – 3,177, 0,05 – 3,442 и 0,11 – 3,53 mIU/L за TSH; 3,63 – 6,55, 3,29 – 5,45 и 3,1 – 5,37 pmol/L за fT3; и 11,99 – 21,89, 10,46 – 16,67 и 8,96 – 17,23 pmol/L за fT4 в последователните тримесечия на бременността.

ИЗВОДИ

1. Получените резултати за възрастта на майката, фамилността за тиреоидна патология, спонтанната загуба на бременност, инфертилитета и тютюнопушенето при наблюдаваната група бременни жени са съпоставими с данните посочени в проучената литература.

2. Изследването на хормоналните показатели на щитовидната жлеза установи:

   - стойности на TSH за първи триместър под долна референтна граница;
   - стойности на fT4 за първи, втори и трети триместър под долна референтна граница.

3. Наблюдаваното леко повишение на тиреоидните обеми в ml в хода на бременността е в рамките на физиологичните адаптационни промени характерни за този период.

4. Установи се статистическата значима права корелация между тиреоидните обеми и нивата лабораторните показатели (fT4 и fT3) през първия триместър от бременността и обратна корелация между тиреоидните обеми и нивата на TSH за същия триместър.

5. Определените от нас референтни интервали от 0,318 – 3,486 mIU/l, 0,947 – 4,897 mIU/l и 0,888 – 5,391 mIU/l за TSH съответно през първи, втори и трети триместър са различни от интервала приет за небременната популация както и от стойностите препоръчани от АТА и БДЕ.

6. Изградените от нас референтните интервали за fT4 през първи, втори и трети триместър съответно от 6,51 – 12,44 pmol/l, 4,26 – 11,45 pmol/l и 3,68 – 11,17 pmol/l са различни от тези при небременната популация.

ПРИНОСИ С НАУЧЕН И ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проучването предоставя ценни данни за физиологичните промени в щитовидната жлеза по време на бременност при жени от нашата популация.

2. Оценката на показателите на тиреоидната функция, морфология и автоимунитет предоставя важна информация за диагностиката на функционалните тиреоидни нарушения и необходимостта от терапия и проследяване на засегнатите жени.

3. Характеризирането на множество свързани с щитовидната жлеза променливи ще допринесе за установяване на надеждни прогностични фактори за динамиката на тиреоидна дисфункция в периода на бременност, специфични за нашата популация.

4. Тези предиктивни фактори биха могли да бъдат използвани за изработването на математически многофакторни модели за прогноза на индивидуалния риск за гестационни тиреоидни нарушения.

5. Тези данни биха спомогнали при провеждането на целенасочени изследвания на рисковите контингенти и изготвяне на мотивирани препоръки за лечение и честотата на проследяване.

6. Изготвянето и прилагането на триместър специфични интервали за TSH, fT4 би могло да спомогне за:
   - Понижаване на риска от неправилна интерпретация на лабораторните резултати и нерядко хипердиагностика на тиреоидна дисфункция, която от своя страна е свързана със значителни рискове за бременността и плода.
   - Коректна оценка на състоянията на хипо- или хипертиреоидизъм която е от първостепенна важност за недопускане на усложнения на бременността.
   - Ограничаване на приложението на фиксирани референтни стойности на TSH за всеки триместър от бременността предложени в консенсусните становища на някои авторитетни тиреоидни организации тъй като, основен недостатък при използването на фиксирани референтни граници е свръхдиагностиката на тиреоидната недостатъчност установена в някои проучвания.

Изготвянето на популационно-специфичен референтен интервал за TSH е въпрос с приоритетно значение за специалистите по ендокринология, а проучванията в тази насока се поощряват в консенсусните становища на всички европейски и световни тиреоидни организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните физиологични процеси обуславящи динамика на TSH и щитовидните хормони по време на бременността, възможността от поява на специфичните усложнения и тяхната превенция, както и риска от хипердиагностиката, определят необходимостта лабораторната оценка на гестационната тиреоидна функция да се извършва на базата на популационно обусловени триместър специфични референтни интервали. Към настоящия момент измерването на серумния TSH остава основният фактор за оценка състоянието на щитовидната жлеза на майката и се използва при вземането на решения и определяне целите на лечението. Тъй като не съществуват установени геопополационни референтни интервали за нашия регион и поради разлики в горната референтна граница за TSH при бременни жени между отделните популации, то определянето на собствени триместър специфични референтни диапазони, получени от анализ на здрави, тиреопероксидазни антитела (anti-TPO) и тиреоглобулинови антитела (anti-Tg) отрицателни бременни жени е от приоритетно значение.

СПИСЪК С НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ (МЕЖДУНАРОДНИ И НАЦИОНАЛНИ) И ПРОЕКТИ ПО ТЕМАТА

Научни публикации:

Публикации в реферирани в Scopus и/или Web of Science научни списания и сборници:

Делев Б, Денева Т. Нончев Б, Килова К. Серумни концентрации и триместър-специфични референтни интервали за TSH и fT4 през последния триместър на бременността. Обща медицина, 2023, 25(4), 18-24.

Публикации в нереферирани в Scopus и Web of Science научни списания и сборници:

Delev, B., Deneva, T., Nonchev, B., Argatska, A., Nyagolova, P., & Miteva M. Clinical laboratory evaluation of gestational thyroid function in the first and second trimester. Knowledge – International Journal , Vol. 47.4, pp 569–574.

Delev B, Deneva T, Nonchev B, Nyagolova P, Miteva M. Thyroid volume in healthy pregnant women from Plovdiv region. Knowledge – International Journal, Vol.55.4, pp. 575-580.

Участия в научни форуми (международни и национални)

Boyan Delev, Tanya Deneva, Boyan Nonchev, Valya Markova “Dynamics in serum TSH levels during early pregnancy” 31st Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria 28-31 October 2021. Medical University – Plovdiv.

Делев Б, Денева Т, Нончев Б, Аргатска А, Няголова П, Митева М. Триместър специфични референтни интервали на TSH при здрави бременни жени от Пловдивска област – доклад. XIV Национална конференция по клинична лаборатория, 14 – 16 октомври 2022, Гранд Хотел Пловдив.

Проекти:

Проект № ДПДП 21/2019 „Проучване на тиреоидната функция при здрави бременни жени от Пловдивска област и изработване на популационно-специфични референтни граници на тиреостимулиращ хормон за всеки триместър от бременността“.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам моите най-искрени благодарности и признателност на:

Научните ми ръководители проф. д-р Таня Денева и доц. д-р Боян Нончев, за високия им професионализъм, всеотдайната работа, вниманието и безценните им насоки.

На МУ-Пловдив и ръководството му за възможностите, подкрепата и благотворната академична среда предоставени на докторантите.

На членовете на научния колектив в лицето на д-р Валя Илиева Маркова, д-р Антоанета Валентинова Аргатска, дм, д-р Пресияна Ванева Няголова, дм, д-р Мария Живкова Митева, дм за успешно реализирания вътреуниверситетски проект.

На всички колеги от Клинична лаборатория към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – гр. Пловдив за отзивчивостта и безрезервната им помощ при обработка на биологичните материали и извършването на лабораторните изследвания.

На членовете на научното жури за високия професионализъм, мнение и отзивчивост.

На семейството ми за подкрепата и съпричастността при реализирането на този дисертационен труд.