МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ПРЕПОРЪКИ

за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, *2019*
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн, 2019*

Съдържание:

Тиреотоксикоза / *6*

Хипотиреоидизъм / *23*

Еутиреоидна струма / *40*

Карцином на щитовидната жлеза / *44*

Тиреоид-асоциирана офталмопатия / *53*

Тиреоидити / *62*

Използвани в текста съкращения:

- **ЩЖ** – Щитовидна жлеза
- **ЩХ** – Хормони на щитовидната жлеза
- **Tg** – Тиреоглобулин
- **ББ** – Базедовата болест
- **ТХ** – Тиреоидит на Хашимото
- **АИТЗ** – Автоимунно тиреоидно заболяване
- **АИХ** – Амиодарон индуциран хипотиреоидизъм
- **АИТ** – Амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза
- **НЕС** – Нодозна еутиреоидна струма
- **СКХ** – Субклиничен хипотиреоидизъм
- **ВХ** – вроден хипотиреоидизъм
- **ТАО** – Тиреоид-асоциирана офталмопатия
- **ТК** – Тиреоиден карцином
- **ДТК** – Диференциран тиреоиден карцином
- **ПТК** – Папиларен тиреоиден карцином
- **мПТК** – Папиларен микрокарцином
- **ФТК** – Фоликуларен тиреоиден карцином
- **МТК** – Медуларен тиреоиден карцином
- **TSH** – Тиреоид стимулиращ хормон
- **TRAb** – TSH-рецепторните антитела
- **FT_4** – Свободен тетрайодтиронин
- **FT_3** – Свободен трийодтиронин
- **TPOA**b – Тиреопероксидазни антитела
- **TgAb** – Тиреоглобулинови антитела
- **CEA** – карциноембрионален антиген
- **RET** – протоонкоген–реанжиране по време на трансфекция протоонкоген
- **ANCA** – анти-неутрофилни цитоплазматични антитела
- **PSV** – Пиковата систолна скорост
- **ВОН** – Вътреочно налягане
- **ПТУ** – Пропилтиоурацил

- **ММИ** – Метил-меркапто-имидазол
- **КБЗ** – Карбимазол
- **LT_4** – Левотироксин
- **ГК** – Глюкокортикоиди
- **МПЗ** – Метилпреднизолон
- **РЙЛ** – Радиойодлечение
- **rhTSH** – Човешки рекомбинантен TSH
- **ТПБ** – Тънкоиглена пункционна биопсия
- **ПЕТ** – Позитронна емисионна томография
- **КТ** – Компютърна томография
- **SPECT-CT** – Целотелесна сцинтиграфия конюгирана с КТ
- **CAS (clinical activity score)** – степен на клинична активност

ТИРЕОТОКСИКОЗА

Тиреотоксикозата включва група заболявания с различна етиология, характеризиращи се с повишено ниво на тиреоидните хормони в циркулацията, които повлияват метаболизма и функциите на различни системи. Тиреотоксикозата може да е израз на две групи заболявания:

1. Заболявания, протичащи с повишена продукция на тиреоидни хормони от щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм) – с нормална или повишена радиойодкаптация:
   - Базедова болест (токсична дифузна струма)
   - Токсична полинодозна струма или единичен токсичен аденом (декомпенсиран)
   - TSH-продуциращ хипофизен аденом
   - Синдром на резистентност към щитовидните хормони (T_3 бета-рецепторна мутация)

2. Състояния на тиреотоксикоза без хипертиреоидизъм с почти липсваща радиойодкаптация:
   - Остър тиреоидит
   - Подостър тиреоидит
   - Безболков и постпартален тиреоидит
   - Йод-индуциран (амиодарон, контрастни вещества и други)
   - Струма овариии
   - Ятрогенна тиреотоксикоза (Thyreotoxicosis facticia)
   - Умишлено приемане на тиреоидни хормони

Тежестта на клиничните симптоми зависи от продължителността на заболяването до поставяне на диагнозата, хормоналната свръхпродукция, възрастта на пациента. Следните ***симптоми*** могат да се наблюдават при различните форми на хипертиреоидизъм:

- нервност, емоционална лабилност, хиперкинетизъм
- повишено изпотяване, непонасяне на топлина
- сърцебиене
- лесна умора и задух при физическо усилие
- загуба на тегло при повишен апетит, рядко – повишаване на теглото

- повишен, рядко намален апетит
- косопад
- повишена чревна моторика, диарични изхождания
- отоци на долните крайници
- нарушение на съня
- полиурия
- менструални нарушения, намалено либидо

От обективното състояние се установява:

- синусова тахикардия, абсолютна аритмия
- тремор
- топла влажна кожа, палмарен еритем
- дифузна алопеция
- мускулна слабост, проксимална миопатия, повишени рефлекси
- ретракция на клепачите, лагофталм
- нарушен фертилитет
- паметови разстройства

Базедовата болест (ББ) е органо-специфично автоимунно заболяване, чиито главни прояви се дължат на циркулиращи авто-антитела, които свързвайки се с TSH-рецепторите по повърхността на тиреоцитите, предизвикват хипертиреоидизъм и гуша. Типични прояви на заболяването са:

- дифузна гуша
- тиреоид асоциирана офталмопатия (ТАО) – екзофталм, фотофобия, диплопия, периорбитален едем, намална зрителна острота (визус)
- претибиален микседем
- лимфаденопатия, спленомегалия, увеличен тимус
- повишена честота на асоциирани извънтиреоидни автоимунни нарушения

Диагнозата се поставя въз основа на посочените симптоми, анамнестични данни за фамилност, съчетание с други ендокринни нарушения, физикалния преглед, както и на данните от хормонални, ехографски, сцинтиграфски и имунологични изследвания.

Изследвания

1. Кръвни изследвания

• **Изследването на TSH** е най-чувствителният показател за оценка на функцията на щитовидната жлеза и откриване на състоянията, протичащи с хипертиреоидизъм (клиничен и субклиничен). Диагностичната чувствителност се повишава при успоредното изследване на свободната фракция на тетрайодтиронин (FT_4). При по-леките форми на хипертиреоидизъм, серумните нива на FT_4 могат да попаднат в референтните граници, но с подтиснато ниво на TSH и повишен свободен трийодтиронин (FT_3).

• **Изследването на TSH-рецепторните антитела (TRAb)** е чувствителен и специфичен метод, позволяващ бързо разпознаване на ББ. Повечето методи за изследване на TRAb установяват тяхното наличие в серума, но не могат да определят тяхната функционална активност – TSAb (TSH рецептор-стимулиращи) или TBII (TSH рецептор-блокиращи). TSAb са високо чувствителен биомаркер с предиктивна стойност по отношение развитието на екстратиреоидни прояви на ББ, както и при пациентки по време на бременност/постпартално за появата на фетален или неонатален хипертиреоидизъм. Наличието на анти-тиреопероксидазни (анти-TPOAb) и/или анти-тиреоглобулинови (анти-TgAb) антитела при хипертиреоиден пациент в отсъствие на TSAb, предполага тиреотоксикоза при друго автоимунно тиреоидно заболяване.

2. Образна диагностика

• **Ехография на щитовидна жлеза**

Ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза е удобен, неинвазивен, бърз и точен метод за първоначална оценка на морфологията на тиреоидния паренхим. Подпомага клиницистите в избора на терапевтично поведение и в проследяването на ефекта от приложеното лечение. Трябва да се използва високо-честотен линеарен трансдюсер с възможност за доплерехография. Доплеровото изследване оценява степентта на тиреоидна васкуларизация; пиковата систолна скорост (PSV), оценена чрез

power Doppler/пулсов доплер, може да разграничи тиреотоксикоза, дължаща се на нелекувана ББ от подостър тиреоидит или амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 2, при които кръвотока е намален.

• **Сцинтиграфия на щитовидна жлеза:** Сцинтиграфията на щитовидната жлеза е необходима за оценка на пациенти с тиреотоксикоза и наличие на възлести промени (единичен токсичен аденом или многовъзлеста струма) в тиреоидния паренхим, както и преди прилагането на лечебна доза радиоактивен йод. Изследването не се провежда по време на бременност/лактация, а също и скоро след провеждано контрастно изследване (за избягване на йодна контаминация).

Диференциалната диагноза на хипертиреоидизма:

• Моносимптомни форми – апатична, сърдечна, миастенна

• Т3-токсикоза (с нормален T_4)

• Токсичен аденом (ехография, сцинтиграфия)

• Подостър тиреоидит, тих (безболков) тиреоидит – потисната ^{131}I каптация

• Йод-Базедов – потисната ^{131}I каптация

• Thyreotoxicosis facticia – потисната ^{131}I-каптация, нисък Tg

• Редки и моносимптомни форми на ТАО – еутиреоидна, едностранна

• Лечение с глюкокортикоиди – потиснат TSH

• Резистентност към тиреоидните хормони – повишени FT_4, FT_3, TSH – без да има задължително прояви на хипертиреоидизъм

• Невроза, неврастения

• Феохромоцитом

ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ОСОБЕНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА БАЗЕДОВА БОЛЕСТ

Тиреостатично лечение

• Средство на първи избор при ББ, особено при млади пациенти, както и за краткотрайно овладяване на състоянието преди преминаване към дефинитивно лечение – с радиоактивен йод или тиреоидектомия.

• Видове тиреостатици:

– Основните тиреостатици са тионамидите – пропилтиоурацил (търговско наименование – Пропицил), карбимазол (КБЗ) и активния му метаболит – метимазол (Тирозол, Метизол) – *таблица 1*.

Таблица 1. Характеристика на основните тиреостатици

	Метимазол	**Пропилтиоурацил**
Абсорбция	бърза	бърза
Бионаличност	около 100%	около 100%
Пикова концентрация	60-120 min	120 min
Полуживот	6-8 h	90 min
Тиреоидна концентрация	5 x 10 5 mol/L	неизвестна
Тиреоиден кръговрат	бавен	умерен
Продължителност на действие	>24 h	8-12h
Свързване със серумните протеини	–	>75%
Преминава плацентата	++	+
Нива в кърмата	++	+
Нормализиране T_3 / T_4	6 седмици	12 седмици
Потентност	10x	1x
Нежелани лекарствени реакции	15%	20%
Агранулоцитоза	0,6%	1-1,5%

• Метимазол (метил-меркапто-имидазол ММИ) е предпочитаният тиреостатик при небременни и пациенти, които предпочитат перорална терапия при Базедова болест. Обичайната първоначална доза е 10-30 mg веднъж/два пъти дневно, според тежестта на хипертиреоидизма. Пропилтиоурацилът (ПТУ) се приема в доза 100 mg на всеки 8ч. Началните дози се намаляват постепенно. Тиреоидни функционални тестове се провеждат 3-4 седмици след началото на лечението и дозата се титрира спрямо нивата на FT_4 и FT_3. Обичайно поддържащата доза ММИ е 2,5-10 mg /дневно; ПТУ 50-100 mg /дневно.

• Метимазол се приема за период от 12-18 месеца, като се счита, че това е оптималният период за достигане на ремисия. Преди преустановяване на медикамента, трябва да се изследват отново TSH и TRAb. Нормализирането на нивата на антителата се свързва с по-голям шанс за дълготрайна ремисия.

• Проследяването титъра на TRAb и определянето на функционалният им вид по време на лечението, може да предскаже изходът от терапията. При персистиращо високи нива на TRAb на 12-18 месец от началото на терапията, лечението с ММИ може да продължи още 12 месеца, или да се премине към радиойодаблация или тиреоидектомия.

Странични реакции:

• **Чести 1-5%:** кожни обриви, уртикария, артралгия, полиартрит, повишена температура, преходна лека левкопения;

• **Редки 0,2-1%:** гастроинтестинални (панкреатит), аномалии на вкуса и обонянието, агранулоцитоза;

• **Много редки <0,1%:** апластична анемия (ПТУ, КБЗ); тромбоцитопения (ПТУ, КБЗ); васкулити, лупус-подобни ANCA+ (ПТУ); хепатит (ПТУ); хипогликемия (анти-инсулинови антитела, ПТУ); холестаза и иктер (ММИ/КБЗ)

Пациентите трябва да бъдат информирани относно потенциалните странични реакции при употребата на тиреостатици. При появата на симптоми свързани с агранулоцитоза (болки в гърлото, афти, температура, цистит), както и холестазна жълтеница, светли изпражнения, тъмна урина, тиреостатичното лечение се преустановява и се изследват незабавно ПКК и чернодробни ензими. Серийното им изследване не е уместно, тъй като началото на агранулоцитозата е внезапно.

Бета – блокери:

• Бета-адренергичната блокада се препоръчва при всички подходящи пациенти с ББ. Пропранолол (20-40 mg на всеки 6 ч), или дълго-действащи бета-блокери (бизопролол, атенолол), са полезни при контрола на адренергичните симптоми като палпитации и тремор, особено в началото, преди тиреостатиците да са проявили своето действие. Високи дози пропранолол 40 mg /4 пъти дневно инхибират периферната конверсия на T_4 в T_3, подобно на ПТУ. Кардиоселективните бета-блокери са алтернативен избор при пациенти с астма. Освен това те имат по-изразени кардиопротективни качества и роля в превенцията на предсърдното мъждене.

• При появата на предсърдно мъждене трябва да се обсъди включването на антикоагуланти – варфарин или директни, при всички пациенти. Ако се употребява дигоксин – дозата му трябва да се повиши в тиреотоксичната фаза на заболяването.

Рецидив след проведен курс на тиреостатично лечение:

• ако пациент с Базедова болест развие рецидив на хипертиреоидизма след завършен курс на тиреостатично лечение, трябва да се предприеме дефинитивно поведение: тиреоидектомия или радиойодаблация. Провеждането на дълкосрочен курс с ниска доза ММИ може да се обсъди при пациенти, които не са в ремисия и предпочитат този подход.

Субклиничен хипертиреоидидизъм при Базедова болест:

• Субклиничният хипертиреоидизъм се асоциира с повишена сърдечно-съдова смъртност от коронарни инциденти, повишен тромботичен риск при предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, повишен фрактурен риск. При наличието на субклиничен хипертиреоидизъм при ББ с позитивен титър на TRAb, се очаква прогресия до явна тиреотоксикоза до 30% в следващите 3 години.

• Лечение на субклиничния хипертиреоидизъм при ББ се препоръчва при пациенти >65 годишна възраст с персистиращи серумни нива на TSH <0,1 mIU/L .

• Актуалните препоръки предлагат обмисляне започване на тиреостатично лечение при пациенти над 65-годишна възраст с TSH 0,1-0,39 mIU/L поради повишеният риск от предсърдно мъждене.

• Тиреостатиците са медикаменти на първи избор при лечението на субклиничен хипертиреоидизъм при Базедова болест.

Тиреотоксична криза

В овладяването на тиреотоксичната криза се изисква комплексен подход, включващ тиреостатична терапия (ММИ 40 mg или ПТУ 400 mg на всеки 8ч); глюкокортикоиди (метилпреднизилон 50 mg / i.v.); бета-блокери (пропранолол 40 mg на всеки 6 часа); адекватна рехидратация; адекватен прием на нутриенти (ентерално и парентерално хранене); мониториране на жизнените показатели в болнично звено за интензивно наблюдение и лечение.

Радиойодлечение

• ***Индикации:*** препоръчва се при пациенти с нежелани лекарствени реакции към тиреостатици, аритмия, тиреотоксична периодична парализа, рецидив на тиреотеоксикозата след завършен курс тиреостатично лечение.

• ***Контраиндикации:*** категорично не се провежда по време на бременност и кърмене. Пациентите в детеродна възраст се съветват да използват надеждна контрацепция за поне 6 месечен период след прием на лечебна доза радиофармацевтик. Липсват доказателства за негативни последици в дългосрочен план по отношение на фертилитет, аборти, мъртвораждания или вродени малформации при поколението. Същият 6 месечен период важи и за мъжкия пол.

• Ако преди приемът на радиойод са приемани тиреостатици, последните трябва да бъдат преустановени за поне 1 седмица преди и след аблацията, за да не понижат ефективността ѝ.

• Приемливо е назначаването на фиксирана доза радиойод, тъй като липсва универсално утвърден алгоритъм за изчисляване на дозата.

• Тиреоидната функция очаквано се нормализира след 3 до 12 месеца след еднократна доза радиойод при 50-90% от пациентите. Честотата на хипотиреоидизма е 5-50% след първата година и позитивно корелира с дозата радиойод. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността от рецидив и необходимостта от прием на втора доза радиойод.

Оперативно лечение

• Тиреоидектомията е най-рядко предпочитаният метод за първоначално лечение на новодиагностицирана ББ.

• Предимства са липса на радиационен риск, бързо овладяване и без риск от рецидив на тиреотоксикозата; показана е при съпътстващи суспекция за малигнени възли; при съпътстващ първичен хиперпаратиреоидизъм; няма съобщени до момента негативни ефекти върху хода на орбитопатията при ББ.

• Недостатъци са риск от постоперативен хипопаратиреоидизъм, перманентентен хипотиреоидизъм, риск от парализа на възвратния ларингеален нерв; наличие на анестезиологичен риск.

• Ако се предпочете оперативно лечение, то следва да се извърши тотална тиреоидектомия от опитен хирург.

• Преди операцията хипертиреоидизмът трябва да се овладее с прием на тиреостатици; може да се приложи и разтвор на калиев йодид преоперативно за 10 дни за понижаване на тиреоидната васкуларизация и интраоперативното кървене.

• Предоперативо трябва да се коригира дефицита на витамин D за минимизиране на риска от развитие на постоперативна хипокалциемична криза.

Особености на лечението на Базедовата болест при наличие на тиреоидна офталмопатия (ТАО)

• Както хипертиреоидизма, така и хипотиреоидизма повлияват хода на орбитопатията при Базедова болест. В актуалните препоръки се подчертава важността на бързото възстановяване и стабилно поддържане на еутиреоидно състояние.

• Тиреостатиците не повлияват естествения ход на ТАО, но могат да имат благоприятен ефект чрез възстановяване на тиреоидната функция; трябва да се избягва хипотиреоидизъм, тъй като може да предизвика прогресия на офталмопатията.

• Радиойодтерапията може да влоши предшестваща офталмопатия, както и да предизвика възникването ù de novo (особено при пушачи, скорошен дебют на хипертиреоидизма, закъсняла корекция на пост-аблационен хипотиреоидизъм, и при персистиращо високи нива на TRAb).

• При пациенти с налични рискови фактори за развитие или прогресия на ТАО, е възможно провеждане на радиойодтерапия при съпътстващ профилактичен кортикостероиден курс.
При лека и неактивна ТАО изборът на метод за дефинитивно лечение не предизвиква очни промени. Ако се използва радиойодаблация, провеждането на кортикостероидна профилактика не е показано, освен в случаите на налични други рискови фактори за прогресия на ТАО.

При лека и активна ТАО се провежда кортикостероидна профилактика, в случай че се избере радиойодлечение. При избор на тиреостатично лечение, добавянето на селен за 6 месеца подобрява леката и активна ТАО и предотвратява прогресията и към по-тежки форми.

Умерената към тежка и активна ТАО изисква комплексен подход, като овладяването на офталмопатията следва да бъде приоритет. Бързото и трайно установяване на еутиреоидизъм се постига чрез употребата на тиреостатици.

Заплашващата зрението офталмопатия е спешно ендокринно състояние с висок риск от загуба на зрение поради дистиреоидна оптична невропатия и/или корнеални възпалителни перфорации. Тиреотоксикозата следва да се овладее с тиреостатици и незабавно да се започне високодозов кортикостероиден пулс, с готовност за последваща орбитална декомпресия, ако отговорът към кортикостероидите за 2-4 седмици не бъде достатъчно адекватен.

Особености на лечение на хипертиреодизма преди и през бременността

А. При планиране на бременност:

1. Определяне титъра на TRAb при пациентки с автоимунно тиреоидно заболяване.

2. При избор на медикаментозно лечение: зачеването е необходимо да се отсрочи до достигане на еутиреоидно състояние, доказано с хормонално изследване двукратно за 2 месеца, на фона на постоянна тиреостатична терапия (предпочитайки ММИ).

а) пациентката трябва да е информирана за възможността от развитие на малформации, вследствие на тиреостатичната терапия.

б) при невъзможност за прилагане на тиреостатици се преминава към радикална тиреоидектомия

3. РЙЛ се прилага в редки случаи. Ако е проведено, бременността се отлага за срок от 6 месеца.

Б. При бременни:

• Цел на лечението е поддържане на еутиреоидно състояние (FT_4 в горната граница на референтните стойности за срока на бременността).

• Избор на медикамент: ПТУ с начална доза 50-200 mg/дневно поради по-слабо изразените тератогенни ефекти. Възможен е приема на Пропранолол 10-40mg/дневно за кратки периоди от време (риск от забавяне на интраутеринния растеж, фетална брадикардия, неонатална хипогликемия). Преход към ММИ може да се обмисли след 16 гестационна седмица.

• При непоносимост към тиреостатици се преминава към тиреоидектомия през третия триместър.

• В случаите когато има ремисия на ББ (нисък титър на TRAb и еутиреоидно състояние) може да се преустанови тиреостатичното лечение с последващо проследяване на всеки 2 седмици през първия триместър и на всеки 4 през втори и трети триместър. При висок титър на TRAb (>3 пъти над горна граници) в късната бременност е необходимо плода да се следи за тиреоидна дисфункция.

В. След раждане:

Съществува повишен риск за рецидивиране на ББ през първите 7-9 месеца. В този период се предпочита ММИ пред ПТУ поради по-ниския риск от хепатотоксичност. Дози за ММИ <20 mg/дневно и ПТУ <250 mg/дневно се приемат за безопасни, като приемът е фракциониран, след кърмене.

Особености на лечението на хипертиреоидизма при деца и юноши

• Тъй като при деца се наблюдава повишена чернодробна токсичност на ПТУ (1 на 2000), се предпочита дългосрочно приложение на ММИ в ниски дози. При хепатотоксичност на тиреостатика се препоръчва ранна тотална тиреоидектомия.

• Поради ниската двугодишна медикаментозна ремисия - само в около 25% от случаите, основното радикално лечение се явява тиреоидектомията.

• Средство на избор след медикаментозното лечение може да бъде и РЙЛ, но след завършване на пубертетното развитие (16 години и повече).

Лечение на хипертиреоидизма в старческа възраст
Терапията е в зависимост от протичането на заболяването.

• При пациенти с тежка тиреотоксикоза, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и остър коронарен синдром, се препоръчва терапия както при по-млади хора, като се има пред вид антикоагулантно лечение. Целта е достигане на еутиреоидно състояние и последващо радикално лечение, предимно РЙЛ или тиреоидектомия.

• При неоперабилни пациенти или при леко протичане, е възможно дългосрочно лечение с ниски дози ММИ (2,5-5 mg/дневно)

• Особености: по-висока честота на агранулоцитоза при тиреостатично лечение, по- голям риск за развитие на ТАО.

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРАНА ТИРЕОИДНА ДИСФУНКЦИЯ

Амиодаронът е високоефективен медикамент, използван за лечение на различни ритъмни нарушения, вариращи от пароксизмално предсърдно мъждене до животозастрашаващи камерни тахиаритмии. Амиодаронът обичайно води до лабораторни промени в щитовидните хормони без клинично проявена тиреоидна дисфункция. Тези лабораторни промени се считат за нормални и протичат с еутиреоидизъм:

– в първите 1-3 месеца: повишаване на TSH
повишаване на FT_4
понижаване на FT_3

– късни (след 3 месеца): нормализиране на TSH
леко повишен / високо-нормален FT_4
леко понижен / ниско-нормален FT_3.

15-20% от пациентите, лекувани с амиодарон, развиват тирео-

идна дисфункция – амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза (АИТ) или амиодарон индуциран хипотиреоидизъм (АИХ).

Амиодарон-индуцирана тиротоксикоза (АИТ):

Съществуват два типа АИТ *(таблица 2)*:

Амиодарон индуцирана тиреотоксикоза тип 1:

- Форма на йод-индуциран хипертиреоидизъм, възникващ при подлежаща тиреоидна патология – полинодозна или дифузна струма, или латентна Базедова болест. Развитието на този тип тиреотоксикоза е бързо, често непредвидимо, с протрахиран ход.

Амиодарон – индуцирана тиреотоксикоза тип 2:

- Представлява медикаментозно-индуциран деструктивен тиреоидит, възникващ в предходно нормална щитовидна жлеза. Обикновено има преходно протичане, с възможен преход в хипотиреоидизъм. През последните години има зачестяване на тази форма, вероятно във връзка с адекватна йодна суплементация.

Амиодарон индуцирана тиреотоксикоза – смесен/ неопределен тип

- с характеристики и за двата основни вида.

Диагноза

- Обикновено се наблюдава хормонална констелация, включваща повишени нива на FT_3, FT_4, потиснат TSH. Присъствието на TPOAb и TgAb е често при АИТ 1, но наличието им не е определящо за диагнозата.
- При редки случаи на развитие на АИТ на фона на тежко заболяване и нисък Т3- синдром, FT_3 може да е нормален.
- Радиойодкаптацията (РЙК) на 24 ч. при пациенти с АИТ 2 е почти нулева.
- В райони с достатъчна йодна сублементация РЙК има ниска диагностична стойност за разграничаването на двата вида АИТ.
- Ултразвуковото изследване с цветен Доплер може да бъде полезно, демонстрирайки липса на кръвоток при АИТ тип 2 в резултат на деструкцията.

Таблица 2. Характеристика на АИТ1 и АИТ2

	АИТ 1	**АИТ2**
Подлежаща тиреоидна патология	ДА	обикновено – НЕ[1]
Паренхимен кръвоток *(цветен доплер)*	Повишен кръвоток	нормален/намален кръвоток
Радиойод-каптация	ниска/нормална/ повишена[2]	отсъстваща
Тиреоидни автоантитела	положителни	обичайно отрицателни[3]
Време от включване на Амиодарон до клиничните прояви	Кратко (~ 3 мес)	Дълго (~ 30 мес)
Спонтанна ремисия	НЕ	Възможна
Последващ хипотиреоидизъм	НЕ	Възможен
Медикаменти на първи избор	Тиреостатици [4]	орални глюкокортикоиди
Нужда от последващо дефинитивно лечение	в повечето случаи	НЕ

1. Възможна нискостепенна струма
2. В йод-наситени райони РЙК е винаги понижена
3. TPOAb и TgAb не поставят диагнозата АИТ1
4. Тиреостатиците (ТИОНАМИДИ) могат да се комбинират с натриев перхлорат за няколко седмици

Лечение – алгоритъм на поведение *(фигура 1)*

• Решението за продължаване или спиране на амиодарона при АИТ трябва да бъде индивидуализирано според сърдечно-съдовия риск и предприето съвместно от кардиолог и ендокринолог.

• Амиодарон-индуцираната тиреотоксикоза трябва да

се разглежда като живото-застрашаващо състояние, тъй като е асоциирана с висока заболеваемост и смъртност, особено при възрастни пациенти и/или при пациенти с намалена левокамерна фракция на изтласкване, където смъртността достига до 30-50%.

• Препоръчва се провеждането на тотална тиреоидектомия в спешен порядък при пациенти с влошаваща се сърдечна функция или тежки подлежащи сърдечни заболявания (напр. аритмогенна деснокамерна дисплазия, малигнени аритмии) при неповлияване на тиреотоксикозата от стандартна терапия. Това решение трябва да бъде взето от мултидисциплинарен екип, включващ ендокринолог, кардиолог, анестезиолог, хирург.

• **АИТ 1** – метод на избор е тиреостатичното лечение (40-60 mg /дневно метимазол или еквивалентни дози пропилтиоурацил); може да продължи по-дълго до достигане на еутиреоидизъм. С цел повишаване на чувствителността на щитовидната жлеза и отговорът и към тионамиди, може да се добави натриев перхлорат, който понижава йодното захващане в щитовидната жлеза, в доза 500 mg 2 пъти дневно. Обикновено след овладяване на тиреоткосикозата и възстановяване на еутиреоидно състояние, е уместно преминаване към дефинитивно лечение – тиреоидектомия или радиойодаблация. Това би позволило безопасно продължаване или възстановяване на лечението с амиодарон, ако то е било прекратено. При планиране на радиойодаблация трябва да се има предвид йодната контаминация (6-12 месечен период, проследяване на йодурия и нормализиране на радиойодкаптацията).

• **АИТ 2** – обикновено е самоограничаващо се заболяване и се лекува най-добре с перорални глюкокортикоиди – първоначална доза 30 mg/дневно преднизолон или еквивалент, с постепенно намаляване на дозата. Решението за лечение на по-леките форми зависи от подлежащата сърдечна патология.

• **Смесени форми** – предпочита се започване на тиреостатично лечение и при неовладяване на симптоматиката в рамките на 4-6 седмици – добавяне на перорален глюкокортикоид.

• След възстановяване на еутиреоидизма, пациентите с АИТ тип 1 подлежат на тиреоидектомия или радиойодлечение, докато случаите на АИТ тип 2 се проследяват без терапия.

Фигура 1. Терапевтичен алгоритъм при АИТ1 и АИТ2


Амиодарон индуцирана тиреотоксикоза (АИТ)
АИТ 1
Смесена/неопределена(АИТ)
АИТ 2
Спиране на Амиодарон, ако е възможно
Амиодарон може да се продължи
Спешна Тиреодектомия при определени случаи
Тионамиди с/без натриев перхлорат
Тионамиди с/без натриев перхлорат; с/без орални кортикостероиди
Орални кортикостероиди
Еутиреоидизъм
слаб отговор
ремисия
Даване на орални глюкокортикоиди
проследяване
дефинитивно лечение – тиреодектомия или радиойод-аблация

Амидарон-индуциран хипотиреоидизъм (АИХ):

Най-често се развива при пациенти с подлежащ хроничен автоимунен тиреоидит, с най-висока честота при жени и в райони с достатъчна йодна суплементация. Клиничните белези на АИХ не се различават от тези при хипотиреоидизма, като тежкият явен хипотиреоидизъм може да предразполага към животозастрашаващи аритмии („torsade de pointes“). При АИХ не е необходимо спиране на амиодарона.

Субклиничният АИХ (TSH 4-10 mIU/L, нормален FT_4), особено при възрастни, подлежи на наблюдение, без включване на левотироксиново лечение.

При явен хипотиреоидизъм (TSH >10 mIU/L, нисък FT_4) се препоръчва включване на левотироксин с цел постигане на TSH в горна трета на референтните граници и дори малко над тях (<10 mIU/L) с оглед избягване на предозиране. Последното трябва да се има предвид и в случай на спиране на амиодароновото лечение и нуждата от левотироксин трябва да се преоцени.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Kahaly G, J, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce S, H**: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J 2018;7*:167-186. doi: 10.1159/000490384

2. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid 2016;* 26 (10); 1343-1421; https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229

3. **Alexander EK, Pearce EN, Brend GA et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* March 2017, 27(3): 315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457.

4. **Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links T, P, Vanderpump M**: 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J 2018;7*:55-66. doi: 10.1159/000486957

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Състояние, характеризиращо се с намалена до липсваща секреция на хормони от щитовидната жлеза (ЩХ) или резистентност към тяхното действие. Може да се дължи на следните причини:

А. Първичен хипотиреоидизъм

1. Липса или загуба на функциониращ тиреоиден паренхим:

- вродена дисгенезия на щитовидната жлеза
- хроничен лимфоцитарен тиреоидит на Хашимото
- транзиторен автоимунен тиреоидит (постпартален, безболков)
- инфилтративни, възпалителни или неопластични заболявания, ангажиращи щитовидната жлеза
- постоперативен хипотиреоидизъм
- пострадиационен хипотиреоидизъм (след радиойодлечение или външна лъчетерапия)

2. Вродени или придобити биосинтетични дефекти на тиреоидната хормоносинтеза:

- вродени ензимни дефекти
- йоден дефицит
- увеличен йоден внос (вкл. амиодарон)
- медикаментозно-индуциран хипотиреоидизъм (тиреостатици, литий, допамин и др.)

Б. Вторичен и третичен хипотиреоидизъм

- заболявания на хипофизата и хипоталамуса

В. Вродена резистентност към тиреоидните хормони – периферна и генерализирана

Клиничната симптоматика зависи от продължителността и тежестта на заболяването, както и от срока на настъпването му. Могат да се наблюдават следните симптоми:

- умора
- наддаване на тегло

- суха кожа и зиморничавост
- жълтеникав цвят на кожата
- косопад
- дрезгав глас
- гуша
- забавени рефлекси
- атаксия (несъгласувани движения на крайниците)
- запек
- нарушение на паметта
- намалена концентрация
- депресия
- менструални нарушения и стерилитет
- миалгии
- хиперлипидемия
- брадикардия
- хипотермия
- микседемен оток на тъканите

Диагноза

Освен посочените симптоми, от анамнезата е важно да се установи наличието на фамилна обремененост, съпътстващи автоимунни заболявания, прекарани хирургични интервенции, лъчетерапия в областта на шията, лечение с тиреостатици или йод-съдържащи препарати, контрастни изследвания.

Физикалното изследване включва:

- пулс и артериално налягане
- палпация на щитовидната жлеза
- характеристика на кожата
- шийни лимфни възли
- изследване за отоци и изливи
- физическо и нервно-психическо развитие при децата

Лабораторни изследвания

- TSH – повишен
- FT_4 – нормален или понижен
- FT_3 – нормален, повишен или понижен

- TPOAb
- Ехография на щитовидна жлеза
- Липиден профил

Диференциална диагноза

- по отношение на етиологията
- по отношение нивото на засягане – първичен, вторичен, третичен
- при вродените форми – преходен или постоянен

Лечение

Стандартното лечение при недостатъчна ендогенна продукция на ЩХ е монотерапия с левотироксин (LT_4). Препоръчва се LT_4 да се приема сутрин на гладно, 60 минути преди закуска, отделно от други лекарства и добавки. Превключване между различни LT_4 препарати може да наложи промяна в дозата.

Много медикаменти могат да повлияят на лечението с LT_4 и да наложат корекция в дозата му:

- усвояването на LT_4 се намалява от калциеви препарати, инхибитори на протонната помпа, H2 блокери, секвестранти на жлъчните киселини, фосфат-свързващи препарати, железен сулфат, алуминий съдържащи антиациди, сукралфат, медицински въглен, ципрофлоксацин, орални бифосфонати
- чернодробният метаболизъм на ЩХ се повишава от фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампин, сертралин.
- промяна в нивата на тироксин-свързващия глобулин се свързва със започване или прекратяване приема на естрогени и андрогени
- T_4 се измества от плазмените протеини (което повишава FT_4 в плазмата) от употреба на салицилати, дикумарол, високи дози фуроземид (250 mg), клофибрат.
- Лечението с тирозин-киназни инхибитори повлиява метаболизма на тироксина, поради активирането на дейодиназа 3.
- Пропранололът и кортикостероидите инхибират конверсията на T_4 в T_3, но нуждите от LT_4 при такива хипотиреоидни пациенти, не се повишават.

Цели на заместителното лечение:

- обратно развитие на признаците и симптомите на хипотиреоидизма
- нормализиране на TSH с подобрение в концентрацията на ЩХ
- недопускане на ятрогенна тиреотоксикоза, особено в напреднала възраст.

Заместването трябва да става с постепенно нарастване на количеството LT_4 до достигане на предполагаемата доза, с която би се постигнал таргета на TSH за даденото лице.

Дозирането на LT_4 зависи от:

- възраст
- пол
- телесно тегло
- етиология на хипотиреоидизма
- общ клиничен статус
- придружаващи заболявания
- изходното и таргетното ниво на TSH.

При минимална ендогенна хормонална продукция левотироксиновите нужди са 1,6-1,8 μg /kg. – напр. за 70 kg пациент – 100-125 μg /дневно (за определени групи пациенти – с наднормено тегло или влошена резорбция нуждите могат да бъдат и по-високи до 2,0-2,1 μg /kg).

Уточняването на дозата се извършва въз основа на стойностите на TSH през интервали от 6–8 седмици. Контролът на лечението се извършва на 6 или 12 месеца.

При тиреоидит на Хашимото е възможно преминаване във фаза на хипертиреоидизъм, налагаща спиране на заместващото лечение и включване на минимална доза тиреостатик в някои случаи.

СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (СХТ)

Това е състояние, характеризиращо се с леко до умерено повишени стойности на TSH при нормални FT_4 и FT_3. Честотата при възрастното население е от 1% до 10 %, но е по-голяма при:

- жени, особено след менопауза
- с напредване на възрастта
- по-високо съдържание на йод в диетата

Обикновено липсват клинични симптоми и се установява случайно при скринингово изследване на TSH.

Забележка: *Важно е да се изключат екстратиреоидни фактори, повишаващи TSH*

- **Медикаменти:**

– йод и йод-съдържащи субстанции/амиодарон
– литий
– допаминови инхибитори – метоклопрамид, домперидон, хлорпромазин, халоперидол
– антиестрогени (кломифем)
– спиронолактон
– амфетамини

Възстановяване след тежко нетиреоидно заболяване

- Затлъстяване
- Дефицит на ГК
- Напреднала възраст
- Аналитични причини

Най-честата причина за субклиничен хипотиреоидизъм е автоимунният тиреоидит, който в 3–20% от случаите прогресира до клиничен хипотиреоидизъм, в зависимост от наличието на струма и/или тиреоидни антитела.

Субклиничният хипотиреоидизъм е рисков фактор за:

- развитие на клиничен хипотиреоидизъм
  17% при TSH 5 mIU/L и TPOAb(+)
  44% при TSH 10 mIU/L и TPOAb(-)
  83% при TSH 10 mIU/L и TPOAb(+)
- гуша – дифузна/нодозна (карцином?)
- сърдечно-съдови заболявания (атеросклероза и повишена

съдова резистентност, независим рисков фактор за инфаркт на миокарда; поява и прогресия левокамерна систолна и диастолна дисфункция)

- намалена инсулинова чувствителност
- хиперлипидемия
- промени в настроението, паметта, мисловния процес
- невро-психични заболявания.

При обсъждане необходимостта от включване на заместващо лечение при СХТ трябва да се има предвид на първо място възрастта на пациента. Последният преглед (2019 г.) на честотата на СХТ показва, че той е налице при над 10% от възрастното население. При по-възрастни лица нивото на TSH може да надмине горната референтна граница 4-5mU/L без да е налице тиреоидно заболяване. Този феномен води до свръхдиагностика на СХТ при лица над 70-годишна възраст. Лечението с Левотироксин при възрастните може да доведе до ятрогенна тиреотоксикоза и вредата ще бъде повече от ползата при тези лица. Предлага се следният терапевтичен алгоритъм *(Таблица 3)*:

Таблица 3. Терапевтичен алгоритъм при небременни възрастни пациенти със СХТ (2019 г)

Ниво на TSH, mU/L	**Болни <65 години**	**Болни ≥65 години**
0,4 – 4,4	Нормално ниво	Нормално ниво
4,5 – 6,9	Изследват се ТРО-антителата TSH – годишно при асимптомни болни Лечение се включва при: • Симптоми за хипотиреоидизъм • ТРО (+) • Нарастване на TSH • Планиране на бременост • гуша	Не се препоръчва лечение
7,0 – 9,9	Лечение с LT_4 за намаление на риска от фатален инсулт, ССЗ и ССС	Лечение с LT_4 за намаление на ССЗ*
≥10,0	Лечение с LT_4 за редуциране на риска от прогресията до клиничен хипотиреоидизъм, сърдечна недостатъчност, ССЗ и ССС**	

**сърдечносъдово заболяване; **сърдечносъдова смъртност*

Подобни са и Препоръките на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CKS guideline от 2018 г, които дават следните указания:

1. при TSH >10 mIU/L
   - възраст – <70 г. – лекувай
   - възраст – ≥70 г. – следи и чакай
2. при TSH 4-10 mIU/L
   - възраст – <65 г. – със симптоми, разчитай на опита си
   - възраст – ≥65 г. – следи и чакай

СХТ е много чест, но повечето индивиди могат да бъдат проследявани без да се включва лечение. То е показано само при болни със СХТ:

1. с ниво на TSH ≥10 mU/L или
2. при млади или на средната възраст лица със симптоми на умерен хипотиреоидизъм.

Цели на заместителното лечение

• При повечето пациенти се цели постигане на стабилно ниво на TSH в долната половина на референтната норма (0.4–2.5 mIU/L).

• За пациенти >70–75 г. приемливото прицелно ниво на TSH е до 5 mIU/L

• Отговорът към заместителното лечение трябва да се оцени 3-4 месеца след нормализиране на TSH, ако е започната терапия с LT4 при TSH <10 mIU/L и налични симптоми, след което пациентите подлежат на ежегоден контрол. При липса на ефект по отношение на симптомите, лечението следва да се спре.

ЦЕНТРАЛЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ – състояние, характеризиращо се с дефект в синтеза на ЩХ в резултат на недостатъчна стимулация от TSH при здрава щитовидна жлеза.

Централният хипотиреоидизъм е резултат на анатомични или функционални нарушения на хипофизата (вторичен хипотиреоидизъм) или хипоталамуса (третичен хипотиреоидизъм). Може да се дължи на следните причини:

• Инвазивни и/или компресивни лезии в региона на турското седло – хипофизни макроаденоми, краниофарингеоми, менингиоми

или глиоми, кисти на Rathke, метастази, каротидни аневризми

• Ятрогенни причини – краниална операция или лъчетерапия, медикаменти (напр. арексиноиди, митотан)

• Травми – травми на главата, травматично раждане

• Съдови инциденти – инфаркт на хипофизата, синдром на Sheehan, субарахноидален кръвоизлив

• Автоимунни заболявания – следродов хипофизит, лимфоцитен хипофизит

• Инфилтративни лезии – желязно обременяване, саркоидоза, хистиоцитоза Х

• Наследствени дефекти – множествена хипофизна хормонална недостатъчност или изолиран централен хипотиреоидизъм

• Инфекциозни болести – туберкулоза, микози, сифилис

Клиничната симптоматика е сходна с тази при първичния хипотиреоидизъм, но може да бъде прикрита от симптомите на множествена хипофизна хормонална недостатъчност.

Диагнозата на вторичния хипотиреоидизъм се потвърждава от комбинацията на следните биохимични маркери, установена в поне две отделни изследвания:

• серумна концентрация на FT_4 под долната граница на референтната норма;

• несъответстващо ниски или нормални стойности на TSH.

Диагнозата се поставя при отхвърляне на състояния със сходни биохимични характеристики като:

• Не-тиреоидно заболяване

• Изолирана хипотироксинемия при бременни

• Преустановяване на приема на LT_4

• Възстановяване от тиреотоксикоза

• Технически проблеми в анализа на резултатите или дефекти в тироксин-свързващия глобулин

• Медикаменти, намаляващи секрецията на TSH (глюкокортикоиди, допамин, кокаин, анти-епилептици или анти-психотици, метформин)

• Преждевременно раждане

• Редки синдроми – Allan-Herndon-Dudley синдром (MCT8 мутации, водещи до нарушение в трансмембранния транспорт на ТХ); THR-Алфа мутации (RTHa);

TSH-β мутации със запазена биоактивност, но загуба на имунореактивност на циркулиращия TSH.

Скрининг за централен хипотиреоидизъм се препоръчва при всички пациенти с:

• лична или фамилна анамнеза за хипоталамо-хипофизни лезии или заболявания, умерена до тежка травма на главата, инсулт, предходна краниална радиация, хемохроматоза или желязно обременяване, особено когато са налице симптоми на хипотиреоидизъм;

• хипотиреоидни симптоми, свързани с клинични находки, насочващи към хипоталамо-хипофизни заболявания (напр. хиперпролактинемия, акромегалоидни черти, безвкусен диабет, епизодично главоболие, зрителни нарушения)

При пациенти, които се проследяват по повод хипоталамо-хипофизно заболяване, FT_4 и ТСХ трябва да се изследват в детска възраст поне два пъти годишно, впоследствие ежегодно. За диагнозата централен хипотиреоидизъм трябва да се мисли, когато серумните нива на FT_4 са в долната четвърт на референтните норми, особено когато редукцията на FT_4 е над 20% спрямо предходно изследваните стойности при ниско или нормално ниво на TSH.

Лечение – препоръчва се включване на заместително лечение с LT_4 само след доказано запазена кортизолова секреция. Ако не е изключен съпътстващ централен хипокортицизъм, тиреоидното заместване трябва да се започне след кортикостероидна терапия, за да се предотврати възможно провокиране на адренална криза.

При възрастни пациенти с централен хипотиреоидизъм субституиращата терапия трябва да се съобрази с възрастта и телесното тегло както следва:

• 1,2-1,6 μg /kg/24 ч при пациенти < 60 г.

• 1,0-1,2 μg /kg/24 ч при пациенти > 60 г. или при по-млади пациенти с придружаващо сърдечно-съдово заболяване.

• При пациенти >70 г. с лека форма на централен хипотиреоидизъм (FT_4 в рамките на долните граници на нормата) не се препоръчва включване на заместително лечение.

Оценка на заместителното лечение се препоръчва след 6-8 седмици от включването на LT_4 чрез изследване на FT_4 и TSH, като вземането на кръвната проба да става преди сутрешния прием на медикамента или поне четири часа след него. Таргетната стойност на FT_4 трябва да е над средното ниво на референтните норми. В случаите на централен хипотиреоидизъм с изходно ниски стойности на TSH, изследването му при оценка на лечението е ниско информативно.

След като се постигне адекватно тиреоидно заместване, при възрастни се препоръчва ежегодно проследяване на FT_4.

Когато се подозира недостатъчно или свръхзаместване при пациенти с централен хипотиреоидизъм, се препоръчва изследване на TSH и/или T_3 (общ или свободен).

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕНОСТ

Алгоритъмът на поведение за диагностициране на тиреоидна дисфункция при бременни жени изключва Универсален скрининг за TSH на всички здрави жени. Единствено при наличие на рискови фактори са налице индикации за скрининг за нарушения във функцията на щитовидната жлеза по време на бременост и това са:

- ✓ жени с клинични симптоми за тиреоидно заболяване
- ✓ жени с повишени тиреоидни антитела или гуша
- ✓ жени след операция на щитовидна жлеза
- ✓ жени под лечение с Левотироксин
- ✓ жени над 30-годишна възраст
- ✓ фамилност за тиреоидно заболяване
- ✓ жени със Захарен диабет тип1 или друго автоимунно заболяване
- ✓ жени с предшестващ аборт или преждевременно раждане
- ✓ многоплодна бременост
- ✓ болестно затлъстяване (BMI >40 kg/m^2)
- ✓ приложение на Амиодарон, Литий, йодсъдържащи рентгенконтрастни вещества последните седмици преди забременяване
- ✓ жени от региони с йоден дефицит

Хипотиреоидизъм по време на бременност се определя като повишена концентрация на TSH над горната граница на тримес-

тър-специфичните за бременни референтни норми в съответната популация. При липса на такива могат да се използват следните норми:

- първи триместър: 0,1 – 2,5 mIU/L;
- втори триместър: 0,2 – 3,0 mIU/L;
- трети триместър: 0,3 – 3,0 mIU/L.

При повишена серумна концентрация на TSH, трябва да се изследват FT_4 и TPOAb. Това ще помогне да се разпознаят субклиничен от явен хипотиреоидизъм, както и изолирана хипотироксинемия от централен хипотиреоидизъм.

В случай на повишени стойности на TSH и негативни TPOAb, трябва да се изследват TgAb. Чрез ултразвуково изследване на щитовидната жлеза може да се оцени наличието на хипоехогенност или нехомогенност на паренхима, което насочва диагнозата към автоимунен тиреоидит.

Явният хипотиреоидизъм при бременни се асоциира с повишен риск от усложнения:

- преждевременно раждане
- спонтанен аборт
- преeклампсия
- гестационна хипертония
- гестационен диабет
- ниско тегло на новороденото
- неблагоприятни ефекти върху невро-когнитивното развитие на плода
- ниско IQ на потомството
- кретенизъм

Субклиничният хипотиреоидизъм по време на бременност също може да доведе до повишен риск от преждевременно раждане, спонтанен аборт, преeклампсия, гестационна хипертония, гестационен диабет, нарушаване когнитивната функция на новороденото. Високият титър на тиреоидни антитела представлява самостоятелен рисков фактор за спонтанни аборти.

Изследвания:

- TSH и FT4 преди или в първия триместър на бременността

- TPOAb
- Ехография на щитовидна жлеза

Поведение при хипотиреоидизъм по време на бременност:

При хипотиреоидни жени, планиращи бременност, трябва да се изследват серумните нива на TSH преди забременяване и да се адаптира дозата на LT_4 така, че да се постигнат нива на TSH между долната граница на референтните стойности – 0,4 и 2,5 mIU/L.

Жени в репродуктивна възраст, лекувани за хипотиреоидизъм, трябва да се консултират във връзка с вероятността за повишени LT_4 нужди по време на бременност. Тези жени задължително трябва да посетят лекуващия си лекар при потвърдена или суспектна бременност.

Хипотиреоидни пациентки, провеждащи лечение с LT_4, със суспектна или потвърдена бременност трябва да повишат дозата на LT_4 с 20-30% и незабавно да уведомят лекуващия си лекар с оглед последващи изследвания и контрол. Друга възможност е добавяне на две таблетки седмично от настоящата дневна доза на LT_4.

Поведение при субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременност:

- *препоръчва се включване на LT_4 терапия при:*
  - TPOAb (+) жени със стойности на TSH над горната граница на специфичните за бременни референтни стойности
  - TPOAb (-) жени със стойности на TSH > 4,0 mIU/L.
- *LT_4 терапия може да се обмисли при:*
  - TPOAb (+) жени със стойности на TSH >2,5 mIU/L и под горната граница на специфичните за бременни референтни стойности
  - TPOAb (-) жени със стойности на TSH над горната граница на специфичните за бременни референтни стойности и <10,0 mIU/L
- *LT_4 терапия **НЕ** се препоръчва при:*
  - TPOAb (-) жени с нормални стойности на TSH (TSH в рамките на специфичните за бременни референтни стойности или <4,0 mIU/L, ако такива не са налице)
- При изолирана хипотироксинемия не се препоръчва рутинно лечение по време на бременност.

Оценка на терапията с LT_4

TSH трябва да се изследва на всеки 4-6 седмици по време на първия триместър и веднъж по време на втория и третия триместър, като дозата на LT_4 трябва да се нагласи така, че да се осигури редуциране на TSH до <2,5 mIU/L или в границите на специфичните за триместъра референтни норми при бременни.

След раждане дозата на LT_4 трябва да се понижи до изходната доза преди забременяване. Около 6 седмици след раждането трябва да се проведат контролни изследвания на TSH.

Жени, при които лечението с LT_4 е започнато за първи път по време на бременността, може да не се нуждаят от заместване след раждането. В такива случаи приемът на LT_4 се преустановява, особено когато дозата е <50 μg /дневно. Контролни изследвания на TSH се провеждат 6 седмици след преустановяването на LT_4.

Жени, при които субклиничен хипотиреоидизъм е диагностициран за първи път по време на бременност, трябва да бъдат изследвани на 6^{-mu} и 12^{-mu} месец след раждането за да се прецени необходимостта от продължаване на терапията с LT_4.

ЙОДНА ПРОФИЛАКТИКА ПРИ БРЕМЕННОСТ И ЛАКТАЦИЯ

Дневният прием на йод по време на бременност и лактация трябва да е поне 250 μg, но не трябва да надвишава 500 μg поради опасност от потенциална тиреоидна дисфункция. Бременните и кърмещи жени могат да задоволят значителен дял от потребностите си от йод чрез употреба на:

- йодирана готварска сол
- храни, произведени с йодирана сол (хляб, сирене, мляко)
- естествени източници на йод (риба и морски храни)

По време на бременност могат да се приемат йод-съдържащи комбинирани препарати, които съдържат витамини и минерални вещества (100-200 mcg йод в една доза). Суплементиране се налага при:

- лица със заболявания, които налагат ограничаване приема на сол

• вегетарианци или лица избягващи риба, мляко и млечни храни

• бременни жени, които консумират соеви млека

• жени които не употребяват йодирана, а друг вид сол (Хималайска)

Трябва да се направи предварителна оценка на ефективността спрямо страничните ефекти от йодна профилактика заедно с или без L-T_4 терапия при жени със субклиничен хипотиреоидизъм.

Няма нужда от йодна суплементация при бременни, лекувани за хипертиреоидизъм или приемащи LT_4 !

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЖЕНИ СЪС СТЕРИЛИТЕТ

1. Препоръчва се изследване на серумните нива на TSH при всички жени в детеродна възраст със стерилитет.

2. Препоръчва се включване на заместително лечение с LT4 при жени със стерилитет и установен хипотиреоидизъм, които желаят бременност.

• При еутиреоидни бременни, които са TPOAb (+) или TgAb (+), трябва да се проследява серумното ниво на TSH на всеки 4 седмици до средата на бременността.

• Не се препоръчва Селен за лечение на TPOAb (+) жени по време на бременност.

• При еутиреоидни жени с позитивни антитела, които целят забременяване по естествен път, липсват достатъчно доказателства за подобряване на фертилитета при включване на лечение с LT_4.

• Включването на LT_4 при TPOAb (+) еутиреоидни бременни с анамнеза за предходни аборти, може да има потенциални ползи при минимален риск. В тези случаи 25-50 μg LT_4 е препоръчителната начална доза.

• Недостатъчно доказателства съществуват за това дали LT_4 терапията подобрява успеваемостта за забременяване след асистирана репродукция при TPOAb (+) еутиреоидни жени. Въпреки това в тези случаи може да се включи LT_4 лечение поради потенциалните му благоприятни ефекти при минимален риск. В тези случаи 25-50 μg LT_4 е препоръчителната начална доза.

- Препоръчва се включването на LT_4 лечение с цел постигане на серумно ниво на TSH <2,5 mIU/L при жени, предприемащи in-vitro процедура или ICSI.
- При възможност, тиреоидната функция трябва да се изследва преди или 1-2 седмици след контролирана овариална хиперстимулация.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Около 10 % от пациентите със захарен диабет тип 1 развиват съпътстващ автоимунен тиреоидит, който може да е свързан с наличието на струма (дифузна или нодозна) и субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм.

- При захарен диабет тип 1 се препоръчва изследване на TPOAb и TgAb скоро след поставяне на диагнозата.
- Измерване на TSH се препоръчва при поставяне на диагнозата и стабилно състояние или скоро след постигане на добър гликемичен контрол.
- Ако TSH е нормален, се препоръчва повторна оценка на всеки 1-2 години или по-рано, ако пациентите развиват симптоми, предполагащи тиреоидна дисфункция, тиромегалия, анормален растеж или необясними гликемични вариации.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ДЕПРЕСИЯ

При всеки пациент с депресия трябва да се изключи съпътстващ хипотиреоидизъм – явен или субклиничен.

Пациентите, получаващи литиеви препарати, подлежат на периодично изследване на щитовидната жлеза (TSH, ехография), тъй като литият може да индуцира формиране на гуша и развитие на хипотиреоидизъм.

СКРИНИНГ ЗА ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Обосновка за провеждане на скрининг:

- високата честота на заболяването (до 10%)
- нарастваща с възрастта честота на хипотиреоидизма

- наличието на безсимптомни или с нетипични оплаквания субклинични форми
- рискът за ССЗ, хиперлипидемии, затлъстяване и депресии

Провеждането му е задължително при фамилна обремененост, тип 1 захарен диабет, синдром на Down/Turner, лечение с амиодарон и литиеви препарати, лечение с радиойод.

Трябва да стартира след навършване на 50 години и да се провежда на всеки 5 години след това. При лицата с фамилна обремененост или повишен риск за развитие на хипотиреоидизъм, този интервал може да бъде скъсен.

НЕОНАТАЛЕН ТИРЕОИДЕН СКРИНИНГ (НТС)

В България НТС е въведен от януари 1993 година. От 2000 година той е част от Националната програма за профилактика на вродените аномалии и наследствени предразположения с постановление на Министерския съвет и е устойчиво регламентиран. Основната цел на НТС е превенция на необратими мозъчни увреждания, дължащи се на ВХ чрез ранна и адекватна заместваща хормонална терапия. С навлизането на съвременни, високочувствителни методи за определяне на TSH, НТС може да бъде адаптиран и за мониториране на ефекта от провежданата профилактика за борба с йодния дефицит на популационно ниво, заедно с индикатори като йодурията и обема на щитовидната жлеза, определен ехографски. НТС представлява **цялостна** програма със следните етапи:

- Изследване на всички новородени от 3^{ти} до 5^{ти} ден след раждането (имунофлурометрично определяне на TSH от суха капка кръв в сектор „скрининг“ на УСБАЛДБ, София)
- Потвърждаване на скрининг-резултата чрез определяне на TSH и T_4 в серума
- Включване на лечение с LT_4 до края на втората седмица от раждането, след консултация с педиатър-ендокринолог в адекватна дозировка
- Стриктен контрол на лечението на диспансеризираните деца от педиатри-ендокринолози. Включва хормонални, ауксологични, рентгенологични параметри, както и характе-

ристика на нервно-психичното развитие.

- Преоценка на диагнозата след навършване на две годишна възраст (скрининг-сектор към УСБАЛДБ, София). При доказана перманентна форма на ВХ заместващото лечение продължава цял живот

Селективен скрининг на майките, родили деца с патологични резултати от НТС

При 20% от майките, чиито деца са били с патологичен резултат от НТС се установяват различни форми на тиреоидни нарушения. Те (0,03% от бременните годишно) подлежат на проследяване непосредствено след раждането, на 3ª, 6ª и 12ª месец, както и по време на следваща бременност на следните параметри:

- тиреоидна функция
- тиреоидни антитела
- ехографски образ на щитовидната жлеза

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, *THYROID;* 2017; 27:(3),

2. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement; *THYROID;* 2014; 24: (12)

3. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J 2014;* 3:76–94

4. **ETA Guideline**: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–228.

5. **European Thyroid Association(ETA)** Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J 2018;*

6. **Bernadette Biondi, Anne R. Cappola, David S. Cooper.** Subclinical Hypothyroidism - A Review. *JAMA.* 2019;322(2):153-160. doi:10.1001/jama.2019.9052

7. **National Institute for Health and Care Exellence (NICE)** CKS guideline 2018. G E Bekkering et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline BMJ 2019; 365 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.l2006 *(Published 14 May 2019)*

ЕУТИРЕОИДНА СТРУМА

Дифузната еутиреоидна струма е увеличаване на обема на щитовидната жлеза (ЩЖ) (>18 ml при жени; >25 ml при мъже) без нодозна трансформация.

Епидемиология:

- 5% в общата популация
- по-висока честота в страни с йоден дефицит (>30% в страните с тежък йоден дефицит)
- съотношението жени:мъже е 3:1

Етиология:

- йоден дефицит
- струмигенни фактори: тютюнопушене, оскъдно и нискобелтъчно хранене, естествени струмигени, съдържащи се в някои храни (зеле, карфиол, цвекло, бобови храни), нитрати, тиоцианати, фенолови производни, изкуствени торове, пестициди, петролни деривати
- фармакологични струмигенни фактори (литий, сулфанилурейни производни)
- автоимунно заболяване
- генетични фактори

Нодозна еутиреоидна струма (НЕС) е най-честото тиреоидно заболяване. Честотата ѝ варира в зависимост от метода на изследване:

- 4-7% при палпация в страните без йоден дефицит
- 20-76% при ехографско изследване
- 45-57% при аутопсия на пациенти, починали по друг повод

С рутинното използване на ехографията в клиничната практика честотата на НЕС се увеличи значително – 20-76% в общата популация с преобладаващо засягане на женския пол и възрастните пациенти. НЕС често е безсимптомна, т.е. липсват нарушения във функцията на ЩЖ. Симптоматиката се дължи на компресията върху околните структури в шията. Не са редки случаите на диагностициране на НЕС при образни изследвания

(КТ, ПЕТ-КТ), извършени по друг повод. Така не само ендокринолози, но и други специалисти се срещат с НЕС.

Анамнеза

Снемането на анамнеза е основна стъпка в диагностичния процес. Важно е насочено да се разпита пациента за съпътстващ дискомфорт и/или компресивна симптоматика, фамилност и рискови фактори.

Изброените по-долу симптоми са особено важни с оглед на диференциалната диагноза:

- бързонарастваща формация в областта на шията
- симптоми на компресия като затруднено преглъщане на твърди храни и вода, промяна на гласа, инспирационен задух (да се уточни давността на симптоматиката)
- болка в областта на шията и ЩЖ

От фамилната анамнеза – тиреоиден карцином в семейството, фамилни туморни синдроми (Carney комплекс, MEN2, фамилна аденоматозна полипоза (FAP), PTEN туморен синдром и други)

От миналата анамнеза - облъчване с йонизиращи лъчения в областта на главата и шията в детска възраст, преживяна костномозъчна трансплантация в детска възраст.

Физикално изследване:

- **Оглед на ЩЖ:**

  Степен на увеличение на ЩЖ според унифицираната скала на СЗО:

I-а степен: Жлезата не се вижда, но се палпира. Всеки лоб е по-голям от крайната фаланга на палеца на изследваното лице

I-б степен: Жлезата се вижда добре само при екстензия на шията назад

II степен: Жлезата е видима при нормална позиция на шията

III степен: Жлезата се вижда и от разстояние 4-5 m, като нерядко проминира напред и встрани, деформирайки шията

- Палпация на ЩЖ и оценка на:
  - консистенция
  - размери
  - подвижност

- отграниченост спрямо околната тъкан
- наличие на лимфаденопатия

• **Палпация при нодозна трансформация и оценка на:**
- консистенция на възела
- размер на възела
- подвижност на възела спрямо околната тъкан
- отграниченост на възела спрямо околната тъкан
- наличие на лимфаденопатия

Инструментални и лабораторни изследвания

❍ Ехографията на ЩЖ е основен метод за диагностика на НЕС. При ехографското изследване на възли в ЩЖ се описват:
- размерите
- структурата – солидна, кистична, смесена, спонгиозна
- ехогеността – нормоехогенен, хипоехогенен, хиперехогенен
- формата
- контурите и границите
- наличие на микро- и/или макрокалцификати
- кръвоснабдяване (тип, интензитет)

Въз основа на ехографските характеристики и размера на възела се определя клиничния подход – наблюдение или извършване на тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ). Под внимание трябва да се вземат особеностите на всеки отделен случай – възраст, фамилна анамнеза, съпътстващи заболявания и желанието на пациента.

❍ ТПБ – директна или под ехографски контрол. Чувствителността и специфичността на метода за диагностициране на злокачествени възли на ЩЖ са високи, съответно 83-92% и 75-97%
❍ изследване на TSH
❍ изследване на тиреоидни автоантитела (тиреоглобулинови антитела – TgAb, тиреопероксидазни антитела - TPOAb)
❍ сцинтиграфия – при нисконормални нива на TSH
❍ компютърна томография (КТ) при високостепенна ретро трахеална и ретростернална струма за оценка наличието на девиация или стеснение на трахеята и както и ангажиране на хранопровода

Диференциална диагноза

- Тиреоидит на Хашимото
- Токсичен аденом
- Нодозна базедовифицирана струма
- Подостър тиреоидит
- Хеморагична киста
- Карцином на ЩЖ/метастаза от друг първичен карцином
- Лимфом на ЩЖ

ПОВЕДЕНИЕ

Дифузна еутиреоидна струма

- ехографски и хормонален контрол веднъж годишно
- хирургично лечение при високостепенни струми
- радиойодлечение при пациенти с контраиндикации за хирургично лечение и при тези, отказващи такова. Радиойодлечението може да доведе до радиационен тиреоидит и увеличаване на обема на ЩЖ, което създава риск от компресия на трахеята и хранопровода при високостепенни струми

Нодозна еутиреоидна струма

За хирургично лечение са показани болни с:

- възли с размери над 3,0 cm и с данни за компресия
- декомпенсирани токсични аденоми с размери над 3,0 cm и протичащи с хипертиреоидизъм
- възли с цитологични данни за малигненост

Следоперативно болните подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол.

Нискостепенните нодозни струми подлежат на периодичен ехографски и хормонален контрол.

Прилагането на лечение с Levothyroxine (LT_4) е с временен и неубедителен ефект върху размера на възлите при еутиреоидни струми.

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Тиреоидният карцином (ТК) е с не по-малка честота от други малигнени заболявания като мултиплен миелом, ларингеален карцином, карцином на шийката на матката и други, но поради бавната си еволюция и относително добра прогноза е с по-малка популярност сред населението. Честите рецидиви и продължителното проследяване на болните с ТК слагат дълбок отпечатък върху качеството на живот и повишават цената на медицинските грижи.

Диагнозата, лечението и проследяването на болните с ТК е обект на мултидисциплинарен екип (ендокринолози, патоморфолози, ендокринни хирурзи, онкохирурзи, радиолози, лъчетерапевти), в който ендокринолозите имат водеща и координираща роля. Целта е да се избегне едностранчив терапевтичен подход, прекалено агресивно поведение при болни с добра прогноза, както и неадекватна терапия при болни с риск за рецидив или прогресия на заболяването.

Епидемиология

ТК е най-честият ендокринен карцином (90% от всички ендокринни карциноми) и смъртността от него е равна на тази от всички ендокринни карциноми взети заедно. Епидемиологични проучвания сочат, че ТК се открива в 5% от възлите на ЩЖ и най-честият вид е папиларният (ПТК). Годишната заболеваемост варира от 0,5 до 14,3 на 100 000 според различни проучвания. В Канада това е ракът с най-бързо увеличаваща се честота – с 6.8% годишно при мъже и с 8,8% при жени. В България през 2011 г. ТК заема първо място сред всички злокачествени заболявания при жените на възраст между 15-29 г., 4^{то} място – при тези на възраст 30-44 г. и 7^{мо} място – при тези на възраст 45-59 г.

Честота
–жени – 2,0–6,3/100 000
–мъже – 1,2–2,6/100 000
–деца – 0,02–0,3/100 000
Смъртност
–жени – 0,4–2,8/100 000
–мъже – 0,2–1,2/100 000
–средно под 1%

При адекватно лечение преживяемостта е много висока, но рискът от рецидиви е висок десетилетия след диагнозата. Това налага продължително проследяване на тези пациенти.

Особености:

- 3–4 пъти по-чест при жени
- рядко се среща под 16 годишна възраст, под 10 годишна възраст е изключение
- честотата нараства между 30-60 години
- в райони без йоден дефицит преобладават диференцираните форми (85 %)
  - с превес на ПТК (85–90 %)
- в райони с йоден дефицит нараства процента на фоликуларния и нискодиференцирания карцином
- увеличава се честотата на папиларния микрокарцином (мПТК) – 39% - 58% от всички случаи на ПТК

Хистологични видове ТК:

- Диференциран тиреоиден карцином (ДТК)
  - ПТК – микрокарцином, класически вариант, фоликуларен вариант, tall cell вариант, дифузен склерозиращ, цилиндричноклетъчен вариант и други
  - Фоликуларен тиреоиден карцином (ФТК)
  - Hűrthle-клетъчен
- Медуларен тиреоиден карцином (МТК)
- Нискодиференциран тиреоиден карцином
- Анапластичен тиреоиден карцином

Диагноза

1. Клинични белези насочващи към диагнозата.

ТК се манифестира като солитарен възел или възел на фона на полинодозна струма. Съчетава се и с автоимунни тиреоидни заболявания. Честотата на тиреоидита на Хашимото при пациенти с ТК се оценява на 0,5-22,5% според различни проучвания, а честотата на Базедовата болест – на 1-9,8%. Връзката на автоимунните тиреоидни заболявания с прогресията на ТК е все още повод за дебат.

От анамнезата – рискови фактори

- облъчване на главата и шията с йонизиращи лъчения, преживяна костно-мозъчна трансплантация в детска възраст
- анамнеза за фамилен ТК и фамилни туморни синдроми (Carney комплекс, MEN2, FAP, PTEN туморен синдром и др.)
- фамилна анамнеза за МТК
- наличие на съпътстваща тиреоидна патология
- възраст под 20 години или над 60 години
- мъжки пол

От статуса

- прогресивно нарастване на възела
- плътна консистенция, неравна повърхност
- срастнал с околните тъкани
- наличие на шийни лимфни възли
- промяна в гласа
- затруднено преглъщане

2. Методи на изследване

Основен метод за диагноза на възлите на ЩЖ и за подбор на тези, показани за биопсия, е ехографското изследване. ТПБ под ехографски контрол с последващо цитологично изследване е най-ефективният и минимално инвазивен метод за диагностика на ТК.

- ехография на ЩЖ и шийна област
- ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване
- изследване на TSH (при съпътстващо тиреоидно заболяване)
- изследване на тиреоидни антитела (TgAb, TPOAb)
- изследване на калцитонин (туморен маркер за МТК)
- сцинтиграфия на ЩЖ с гама-камера
- КТ на шия и медиастинум

3. Лечение

А. Хирургично

- тиреоидектомия с или без лимфна дисекция
- лобектомия при мПТК
- допълнителна лимфна дисекция при локорегионален рецидив на заболяването

Б. Радиойодтерапия

- радиойодаблация при размер на тумора ≥4 cm, данни за екстратиреоидна инвазия, наличие на лимфни и далечни метастази
- радиойодтерапия при данни за персистиране на заболяването или локорегионален рецидив

Решението за приложение на радиойодаблация се взима от мултидисциплинарен екип от ендокринолози, лъчетерапевти и хирурзи, като се препоръчва при пациентите с междинен и висок риск за рецидив на ДТК (виж т. 4А) и при пациенти с нискодиференциран карцином. Приложението на радиойод в терапевтичния подход при ТК трябва да е съобразено с възрастта на пациента и с репродуктивните му планове.

В. Лъчетерапия – използва се рядко

- при авансирал стадий на ТК (големи размери на тумора и инфилтрация в околните структури)
- нерадикална операция
- при нискодиференциран карцином, който по правило е с ниска радиойодкаптация
- при МТК (след изчерпване на възможностите на хирургичното лечение за контрол на заболяването)
- при локализирани костни метастази
- при първичен лимфом на ЩЖ

Г. Химиотерапия

- рядко, при неоперабилен ТК, неотговарящ на радиойодлечението и неподходящ за лъчелечение
- при анапластичен карцином като част от комплексното лечение
- при първичен лимфом на ЩЖ

Д. Киназни инхибитори

- при авансирал МТК

4. Проследяване

А. Следоперативно ТК се стадира според осмото издание на TNM-класификацията.

Пациентите с ДТК се разделят на следните рискови групи според риска за рецидив:

- **пациенти с нисък риск**
  - интратиреоиден ДТК
  - без съдова инвазия
  - без данни за метастази
- **пациенти с междинен риск**
  - инвазия в капсулата на жлезата (без засягане на подкожната мастна тъкан, ларинкс, ларингеален възвратен нерв, хранопровод и съдове)
  - съдова инвазия
  - агресивна хистология (tall cell вариант и цилиндричноклетъчен вариант)
  - данни на посттерапевтичния скен за радиойодкаптация извън ложето на ЩЖ
- **пациенти с висок риск**
  - инвазия в околни структури (подкожната мастна тъкан, ларинкс, ларингеален възвратен нерв, хранопровод и съдове)
  - нерадикална операция
  - далечни метастази

Б. Определяне на тиреоглобулин (Tg) и TgAb
- под супресия 2 пъти годишно през първата година след операцията, след което веднъж годишно
- в условията на хипотиреоидизъм или след стимулация с човешки рекомбинантен TSH (rhTSH) една година след проведена радиойодаблация

Показания за приложение на rhTSH:
- невъзможност за генериране на ендогенен TSH при тиреоидектомирани болни
- при контраиндикации за спиране на супресивното лечение с LT_4
- невъзможност за извършване на тиреоидектомия

Протокол:
- 0,9 mg мускулно rhTSH в два последователни дни без да се спира супресивното лечение с LT_4
- изследване на Tg и прием на 4 mCi ^{131}I на третия ден
- целотелесно сканиране 48 часа по-късно

Периодът на изследване на Tg и TgAb (под супресия или в условията на хипотиреоидизъм) се адаптира към конкретния клиничен

случай и се определя от наблюдаващия ендокринолог.

В. Ехографско изследване на шията – 2 пъти годишно през първата година след операцията, след което веднъж годишно
- тиреоидно ложе
- шийни лимфни възли

Честотата на ехографското изследване се определя от наблюдаващия ендокринолог и е съобразена с особеностите на всеки клиничен случай.

Г. Супресивно лечение с LT_4
- TSH ≤0,1 mIU/L при пациенти с висок риск за рецидив
- TSH между 0,1-0,3 mIU/L при пациенти с междинен риск за рецидив
- TSH между 0,5-2,0 mIU/L при пациенти с нисък риск за рецидив и отличен отговор към първоначалната терапия

Д. Целотелесна сцинтиграфия конюгирана с КТ (SPECT-CT)
- посттерапевтични – извършват се на 5-7 ден след радиойодаблацията, с терапевтичната активност
- диагностични – извършват се 10-12 месеца след радиойодаблацията, с диагностична активност 2-5 mCi

Е. Преоценка на риска за рецидив

След първоначалната терапия (тиреоидектомия и радиойодаблация) пациентите с ДТК се проследяват от лекарски екип, включващ ендокринолози и лъчетерапевти. Натрупва се допълнителна клинична информация, която дава възможност за преоценка на риска за рецидив.

Отговорът на първоначалната терапия може да бъде класиран, както следва:

Отличен отговор

Без клинични, биохимични и структурни данни за заболяване. Рискът за рецидив е 1-4%.

Биохимично непълен отговор

Tg извън нормата или покачващи TgAb без структурни данни за персистиране на заболяването.

– нестимулиран Tg 6 месеца след радиойодаблацията >5 ng/ml
– нестимулиран Tg 1 година след радиойодаблацията >1 ng/ml
– стимулиран Tg 1 година след радиойодаблацията >10 ng/ml

Нивото на Tg зависи от TSH, от обема на остатъчен тиреоиден паренхим, от обема на остатъчния тумор, от това дали е проведена радиойодаблация и от периода, изминал след провеждането ѝ. Обикновено Tg и TgAb намаляват с времето, изминало от първоначалната терапия. Стойността на Tg, определяща биохимично непълен отговор при пациенти с лобектомия или тиреоидектомия без радиойодаблация, е неясна.

Структурно непълен отговор

Данни за персистиращи или новодиагностицирани локорегионални или далечни метастази. Пациентите със структурно непълен отговор имат най-висока карцином-свързана смъртност.

Недетерминиран отговор

Биохимичните и структурните данни не могат категорично да определят отговора на пациента към лечението.

– данни за некръвоснабдени възли <1 cm в ложето на жлезата
– данни за атипични шийни лимфни възли
– установим нестимулиран Tg <1 ng/ml
– стимулиран Tg между 1-10 ng/ml
– стабилни или намаляващи нива на TgAb без убедителни структурни данни за заболяването

При около 15-20% от пациентите с недетерминиран отговор се установява персистиране или рецидив на заболяването за 10-годишен период на наблюдение. В останалите случаи пациентите остават в групата на недетерминиран отговор и се проследяват.

Прогностични фактори:

• възраст (>55 г.)
• пол – мъжки
• хистология (tall cell вариантът и дифузно склерозиращият се свързват с по-лоша прогноза)
• размер на тумора над 4 cm и екстратиреоидна инвазия
• мултифокалност
• лимфни метастази
• далечни метастази

Особености при лечението и проследяването на МТК:

А. Хирургично лечение:

– тиреоидектомия с щателна лимфна дисекция

– при локорегионален рецидив

Б. Лечение с тирозин киназни инхибитори

– при наличие на далечни метастази и невъзможност за осъществяване на контрол на заболяването

В. Заместително лечение с LT_4

Особености при проследяването на МТК:

А. Изследване на **калцитони**н

– предоперативно

– 3 месеца след тиреоидектомия

– на 6 месеца при рутинно проследяване

Периодът на изследване на калцитонин се съобразява с особеностите на клиничния случай, динамиката в ехографската находка и се определя от наблюдаващия ендокринолог.

Б. Изследване на **TSH** за преценка на адекватността на заместителната терапия с LT_4

В. Изследване на **CEA** – *при възможност*

Г. Генетично изследване на **RET-протоонкогена** – *при възможност*

Д. Изследване в насока съпътстващ първичен хиперпаратиреоидизъм и феохромоцитом в рамките на **MEN2**

Е. Образни изследвания

– КТ

– МРТ

– ПЕТ-КТ

– Сцинтиграфия с октреотид

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid. 2016*;26(1):1–133.

2. **Parsa AA, Gharib H.** Thyroid Nodule: Current Evaluation and Management. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L.,editors. *The Thyroid and Its Diseases.* Cham: Springer; 2019;493-516.

3. **Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L.** European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;225–237.

4. **DeBenoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L.** Iodine Deficiency in 2007: Global Progress since 2003. *Food and Nutrition Bulletin,* 2008;29(3), 195–202.

5. **Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL.** Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;43(2):229–238.

6. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W.** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6):787–803.

7. **DeLellis A, Lloyd R, Heitz PU.** Tumours of the thyroid gland. In: Lloyd R V. Osamura R. Y. editors. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Glands. 4th ed. Lyon: *IARC Press; 2017;*65–100.

8. **Cibas ES, Ali SZ.** The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol. 2017*;6(6):217–222.

9. **Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al.** Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):441–446.

10. **Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND.** Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eightth edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017;27(6):751–756.

11. **Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al.** Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid. 2015;*25(6):567–610.

ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ

Тиреоид-асоциираната офталмопатия (ТАО) е заболяване с автоимунен характер, засягащо ретроорбиталните меки тъкани. Тя е най-честата екстратиреоидна проява на Базедовата болест. По-рядко се среща в контекста на тиреоидит на Хашимото. В около 5% от случаите се установява т.нар. еутиреоидна ТАО, при която липсват промени във функционалния тиреоиден статус.

При Базедова болест могат да се наблюдават два вида очни промени:

1. Функционални, дължащи се на повишения симпатиков тонус:
   - При всички пациенти с нелекуван хипертиреоидизъм
   - Обикновено липсват субективни оплаквания
   - Основни признаци:
     - Бляскъв и втренчен поглед
     - Симптом на Грефе
     - Широка очна цепка
   - Коригира се с лечението на хипертиреоидизма; не е необходимо друго специфично лечение.
2. Инфилтративни, засягащи съдържанието на орбитите – същинска ТАО.
   - При 25-50% от пациентите с автоимунно тиреоидно заболяване (АИТЗ) в зависимост от използваната диагностична методика.
   - Основни симптоми:
     - Дразнене, глождене, сърбеж
     - Повишено сълзене/сухота в очите
     - Дразнене от светлина (фотофобия)
     - Болка в покой и при движение на булба
   - Основни признаци:
     - Инфилтративни промени – оток и хиперемия на клепачите, хемоза, инекция, оток на карункула и пликата
     - Екзофталм
     - Очедвигателни нарушения и двойно виждане
     - Засягане на роговицата – ерозия/язва/перфорация
     - Намаляване на зрителната острота
     - Повишено вътреочно налягане (ВОН)

Диагноза

Първа стъпка в диагнозата на ТАО е установяване на автоимунно тиреоидно заболяване – чрез доказване на тиреоидна дисфункция и/или позитивни тиреоидни автоантитела и/или ехографски промени в структурата на щитовидната жлеза.

Изследвания:

8. TSH, FT_4, по преценка FT_3
9. Тиреорецепторни антитела (TRAb)
10. Тиреоглобулинови антитела (TgAb), тиреопероксидазни антитела (TPOAb) – по преценка
11. Ехография на щитовидна жлеза

Характеризирането на очните прояви с определяне на активността и тежестта на офталмопатията се извършва съвместно от ендокринолог и офталмолог.

Изследвания:

- Определяне на наличието и степента на инфилтративните промени
- Определяне на наличието и степента на очедвигателните нарушения и двойното виждане
- Визус
- Екзофталмометрия по Hertel
- ВОН
- При отделни случаи – периметри, очни дъна, КТ/МРТ на орбити

Диференциална диагноза

Важно е разграничаването на офталмопатията от следните състояния:

- Ретроорбитални пространство-заемащи процеси
  - Тумори
  - Метастази
  - Грануломатозни процеси
- Възпаление на очедвигателните мускули (миозит)

Диференциална диагноза е особено важна в случаите на едностранна ТАО, както и при наличие на очно засягане, наподобяващо ТАО, но при липса на убедителни хормонални, имунологични и ехографски белези за АИТЗ. В тези случаи е небходимо провеждането на образни изследвания – КТ, МРТ или ехография на орбити.

Изборът на най-подходящ изобразителен метод е по преценка според конкретния случай.

Класификация

Определяне на тежестта и активността на ТАО е от значение за избора на най-подходящ терапевтичен подход.
Оценка на тежестта на ТАО – широко използвана е NOSPECS класификацията с категоризиране на офталмопатията в различни класове и от различни степени в зависимост от вида и тежестта на очното засягане *(таблица 4)*:

За определяне на тежестта на ТАО може да се използва и EUGOGO класификацията, която разделя ТАО на лека, умерена-до-тежка степен и застрашаваща зрението офталмопатия *(таблица 5).*

Оценка на активността на ТАО – използва се т.нар. показател за клинична активност (clinical activity score – CAS). При наличие на всеки един от посочените критерии се дава по 1 точка *(Таблица 6).* При CAS ≥3/7 е налице активна ТАО, при CAS <3 – неактивна ТАО. При проследяване може да се използва 10-точковата скала с включени допълнителни три показателя.

Лечение

Лечението на ТАО се провежда в специализирани ендокринни клиники от висококвалифицирани специалисти ендокринолози в тясно сътрудничество с офталмолог. Възможно е прилагането на различни терапевтични методи – самостоятелно или комбинирано, в зависимост от активността и тежестта на заболяването:

I. Контрол на рисковите фактори – тютюнопушене, тиреоидна дисфункция, радиойодтерапия; от изключително значение за всички форми на ТАО.

II. Медикаментозно лечение

1. **Локално** – изкуствени сълзи, колири за повишено ВОН, антибиотични колири и унгвенти, фонофореза с глюкокортикоиден унгвент и други

Таблица 4. NOSPECS класификация на тежестта на ТАО

Клас	Степен	Клинична картина
0		Без признаци, без симптоми.
I		Само признаци, без симптоми
		Мекотъканно засягане
	0	Липсва
II	А	Лекостепенно
	Б	Умерено
	В	Изразено
		Екзофталм
	0	Липсва
III	А	20-23 mm
	Б	24-27 mm
	В	≥28 mm
		Засягане на очедвигателните мускули
	0	Липсва
IV	А	Ограничено движение само в крайните отвеждания
	Б	Умерено ограничени движения
	В	Фиксация на булба
		Корнеално засягане
	0	Липсва
V	А	Ерозия
	Б	Язва
	В	Перфорация
		Засягане на зрението
	0	Липсва
VI	А	Оток на диска, нарушено цветно зрение, дефекти в зрителните полета;
		Визус 0,3-1,0
	Б	Визус 0,3-0,1
	В	Визус < 0,1

Таблица 5. EUGOGO класификация на тежестта на ТАО

Тежест на ТАО	Клинични симптоми
Лека ТАО	*С минимално засягане на качеството на живот* С едно или повече от следните: – ретракция на клепача <2 mm – лекостепенно мекотъканно засягане – екзофталм ≥3 mm – липса или интермитентна диплопия – лекостепенно корнеално засягане
Умерена-до тежка ТАО	*Със значимо засягане на качеството на живот* С две или повече от следните: – ретракция на клепача ≥2 mm – умерено или изразено мекотъканно засягане – екзофталм ≥3 mm – непостоянна или постоянна диплопия
Застрашаваща зрението ТАО	Дистиреоидна оптична невропатия и/или Перфорация на роговицата

Таблица 6. Оценка активността на ТАО

При начална оценка на CAS
1. Спонтанна ретробулбарна болка
2. Болка при движение на булба нагоре или надолу
3. Хиперемия на клепача
4. Инекция
5. Едем на клепача
6. Хемоза
7. Едем на карункула или пликата
При проследяване
8. Нарастване на проптозата с ≥2 mm за период от 1-3 месеца
9. Ограничаване на очните движения с > 8° в една посока за период от 1-3 месеца
10. Намаляване на зрението еквивалентно на една линия по Snellen chart за период 1-3 месеца

2. Селен

– Ефективен при активна лека ТАО
– Дозов режим: 100 μg два пъти дневно за 6 месеца
– Липсват доказани ползи при неактивна лека ТАО, както и при по-тежките форми.

3. Глюкокортикоиди (ГК)

▪ **Перорално ГК лечение** – използва се предимно като поддържащо лечение за период от няколко месеца в следните случаи:

– Непосредствено след проведено системно ГК лечение
– По време и след радиотерапия на орбити
– При приложение на радиойодтерапия за предотвратяване на изявата/влошаването на очните симптоми (по преценка според конкретния случай)
– С незадоволителна ефективност и сравнително лоша поносимост при използването му като първоетапно лечение за ТАО.

▪ **Системно ГК лечение**

– Използва се в случаите на активна умерена и тежка ТАО
– Прилага се като венозни инфузии с еднократна доза метилпреднизолон (МПЗ) 250-500 mg.
– Обичайна обща доза на ГК курс е 4500-5500 mg, обичайна продължителност на лечението – около 3 месеца.
– Може да се прилага и в случаи на лека ТАО със значително влошено качество на живот.
– В случаите на застрашаваща зрението ТАО се използват по-високи еднократни дози (500-1000 mg МПЗ), често в по-кратък интервал от време.
– В зависимост от използваната схема на ГК между венозните инфузии на МПЗ могат да се прилагат интрамускулни инжекции с МПЗ в по-ниски дози.
– Максимално допустимата доза за един ГК курс е 8 g МПЗ
– При необходимост е възможно приложение на нов ГК курс 6 месеца след преходния.
– *Противопоказания:* тежка неконтролирана артериална хипертония, тежко сърдечно заболяване, декомпенсиран захарен диабет, тежко психиатрично разстройство, тежко/активно чернодробно заболяване.
– *Странични ефекти:* повишаване на кръвното налягане,

въглехидратни нарушения, повишаване на ВОН, повишаване на телесното тегло, гастрит, стомашна/дуоденална язва и други.

4. Циклоспорин

– Медикаментът на втори избор при пациенти, при които липсва повлияване от венозните ГК.
– За оптимална ефективност следва да се използва в комбинация с перорални ГК.
– Дозов режим: 5-7,5 mg/kg/ден
– Странични реакции – главоболие, повишаване на кръвно налягане, бъбречни проблеми, тремор, хиперурикемия, парестезии, гадене, повръщане, стомашни болки, диария, подуване на венците, чернодробни проблеми, засилено окосмяване, мускулни крампи, анемия, хепатотоксичност, нефротоксичност и други.

5. Ритуксимаб

– Биологичен агент – анти-CD20 антитяло
– Терапия от втора линия при пациенти с ТАО, неповлияващи се от конвенционалната ГК терапия.
– Дозов режим: 100-1000 mg еднократно седмично за 1-2 седмици.
– Странични реакции: гадене, главоболие, фебрилитет, обриви и др; рядко – инфекции, развитие на прогресивна мултифокална енцефалопатия

6. Други медикаменти – в отделни случаи при липса на ефект от ГК лечение по преценка могат да бъдат използвани: Метотрексат, венозни имуноглобулини и някои други имуномодулатори и имуносупресори, като се има предвид, че липсват сериозни доказателства за тяхната ефективност при ТАО.

III. Радиотерапия на орбити (телегаматерапия)

– Използва се за лечение на умерени и тежки форми на ТАО
– Обикновено е терапия на втори избор при липса или недостатъчно повлияване от ГК лечение.
– В случаите на противопоказания или непоносимост към ГК може да се приложи като първоетапно лечение.
– Обичайно прилагана терапевтична схема: обща доза 16-20 Gy, разделена на 10 сесии по 1,6-2,0 Gy
– Препоръчително е по време на радиотерапията да се приемат ниски дози ГК с цел намаляване на риска от влошаване на

конгестивните прояви в хода на лъчелечението. Приемът на ГК може да продължи и няколко месеца след радиотерапията.

– Противопоказания: диабетна и хипертонична ретинопатия

– Странични ефекти: катаракта, теоретичен риск за карциногенеза при пациенти под 35 години.

IV. Хирургично лечение

– Декомпресивна орбитотомия – прилага се по спешност при пациенти със застрашаваща зрението ТАО, при които липсва ефект от високодозовата системна ГК терапия. Може да се приложи и при пациенти с неактивна ТАО с цел корекция на екзофталма, ретракцията на клепачите, лагофталма и превенция на роговични усложнения.

– Корекция на страбизма – прилага се при неактивна ТАО. Хирургичните техники, приложени върху правите очедвигателни мускули включват: промяна на инсерциите на мускулите, ретроекваториална миопексия, удължване на сухожилията и др.

– Тарзорафия – може да се приложи при изразена ретракция на клепачите и лагофталм с цел предпазване от роговични увреждания.

– Пластика на клепачите и други козметични хирургични процедури – прилагат се при неактивна ТАО.

V. Активно наблюдение – с оглед на хроничния ход на заболяването и склонността към обостряния пациентите с ТАО подлежат на стриктно проследяване от ендокринолог и офталмолог.

Оценка на ефекта от лечението

В хода на лечението на ТАО и след завършване на терапевтичния курс следва да се отчитат промените в очния статус, а именно:

- CAS
- Конгестивните прояви
- Екзофталма
- Очедвигателните нарушения
- Наличието на роговични дефекти
- Визуса
- ВОН
- Очната цепка
- Субективните оплаквания и качеството на живот
- КТ/МРТ-находката – по преценка

При липса на повлияване на всички или повечето от тези показатели пациентите се преценяват като неотговарящи на първоетапната терапия и при тях следва да бъде приложен друг терапевтичен метод. Допълнителна терапия може да се обмисли и при пациенти с непълно повлияване, в случай че персистират значителни отклонения в очния статус.

ТАО е сериозно хронично заболяване, чието лечение изисква мултидисциплинарен подход. От ключово значение за оптималния изход от лечението са: ограничаването на рисковите фактори, навременното приложение на подходящ терапевтичен метод и стриктното проследяване на засегнатите пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Lazarus JH.** Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Elsevier Ltd;* 2012;26(3):273–279.

2. **Stan MN, Bahn RS.** Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2010;20(7):777–783.

3. **Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al.** Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: The European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researches. *Eur J Endocrinol. 2006;*155(3):387–389.

4. **Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al.** The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;55:9–269.

5. **Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al.** Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1920–1931.

6. **Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M.** Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5234–5240.

7. **Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ.** Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: Efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):320–332.

8. **Tanda ML, Bartalena L.** Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab. 2012*;97(11):3857–3865.

9. **Ginter A, Migliori ME.** The Role of Biological Agents and Immunomodulators in Treatment Strategies for Thyroid Eye Disease : An Evidence-based Review. *R I Med J. 2016*;99(6):26–30.

10. **Eckstein A, Schittkowski M, Esser J.** Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Elsevier Ltd;* 2012; 26(3):339–58.

ТИРЕОИДИТИ

Тиреоидите са разнородна група възпалителни заболявания на щитовидната жлеза с разнообразна етиология и патогенеза. Примерна етиопатогенетична класификация е представена в *Таблица 7*. През последните години зачестяват тиреоидитите, индуцирани от медикаменти като например амиодарон, тирозин-киназни инхибитори, препарати за таргетирана имунотерапия, интерферони, моноклонални антитела срещу TNF.

Таблица 7. Класификация на тиреоидитите

1. Автоимунни	Хроничен лимфоцитарен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото) Безболков тиреоидит Послеродов тиреоидит
2. Инфекциозни	Остър гноен тиреоидит: бактериален, микотичен, паразитарен, вирусен
3. С неизвестна етиология	Подостър тиреоидит (на Де Кервен) Фиброзиращ тиреоидит на Ридъл
4. Ятрогенни:	Лъчеви Лекарствено-индуцирани: автоимунни, съдови, с неясна патогенеза

Характерна особеност на тиреоидитите е различно изразена по-обширна или ограничена деструкция на паренхима с нарушаване на целостта на фоликулите и изръсване на колоид в циркулацията. При повечето тиреоидити е налице инфилтрация от клетки на възпалението – лимфоидни, мононуклеарни или полиморфонуклеари според типа на възпалението. Безболковият, послеродовият, подострият и някои медикаментозни тиреоидити най-често имат фазово протичане: тиреотоксикоза, последвана от хипотиреоидна фаза и възстановяване на еутиреоидно състояние. При някои пациенти тази фазовост не се наблюдава.

Острият гноен тиреоидит е рядък при възрастни и е по-характерен при деца и при имунокомпрометирани лица, такива със септични състояния или инфекциозни огнища в близост – перитонзиларни и парафарингеални абсцеси, рядко пенетриращи травми. Острият тиреоидит обикновено протича без промяна на функцията на щитовидната жлеза.

При фиброзиращия тиреоидит на Ридъл липсва тиреотоксична фаза, а се развива прогресиращ траен хипотиреоидизъм. Медикаментозните тиреоидити могат да имат разнообразно протичане според механизмите на увреждане на тиреоидния паренхим.

Диагноза

Клинично тиреоидитите могат да протичат безсимптомно или да се изявяват с някои от следните прояви: болка, фебрилно-интоксикационен синдром или тиреотоксикоза.

Диференциалната диагноза на болка в щитовидната жлеза включва подостър тиреоидит, остър гноен тиреоидит, хеморагична киста, болкова форма на тиреоидит на Хашимото, травма, болка от нетиреоиден произход.

Диференциалната диагноза на тиреотоксикозата включва базедова болест, автономен хипертиреоидизъм, ятрогенна тиреотоксикоза *(таблица 8)*.

Анамнезата налага уточняване на време на започване и давност на симптомите, скорошно раждане при жените, съпътстващи заболявания, прием на медикаменти, контакт с инфекциозни агенти, скорошно облъчване на шия, фамилна анамнеза и история за тиреоидит в миналото.

Необходими изследвания за поставяне на диагнозата

Лабораторни:

- Хормонални: TSH, FT_4
- Имунологични: тиреоглобулинови антитела (TgAb), пероксидазни антитела (TPOAb), TSH-рецепторни антитела (TRAb)
- Други: ПКК, СУЕ, CRP
- Микробиологични: изследване на биопсичен материал, хемокултура

Таблица 8. Диференциално-диагностични критерии на по-честите тиреоидити извън тиреоидита на Хашимото (по Werner and Ingbar's The Thyroid)

	Безболков/ Послеродов	Остър инфекциозен	Подостър
Етиология	Автоимунна	Инфекциозна	Неизвестна
Пол Ж:М	2:1	1:1	5:1
Честота	<1%	Рядък	5%, сезонност
Възрастов пик	Всички в, 30-60	Деца, 20-40	20-60, 80% 40-50
Предразположение	Слабо, HLA-DR4, DR5 и DR3 с A1 и B8	Вероятно не	HLA Bw-35, DR w8
Морфология	Лимфоидна инфилтрация	Абсцедиране	Гигантски клетки, грануломатозно
Продроми	Няма	Инфекции ГДП	Вирусни инфекции
Гуша	Неболезнена, трайна	Много болезнена, преходна	Болезнена, преходна
Фебрилитет и пр.	Няма	Има	Има
Антитела	Високи, трайни	Няма	Ниски, преходни
Функция	Бифазна	Обикновено няма тиреоидна дисфункция	Бифазна
CYE/CRP	Нормални	Високи	Високи
Ехография	Двустранни, хипоехогенност	Абсцес	Разнообразни
Каптация	<5%	Нормална	<5%
По-честа локализация	Двустранен	Ляво	Различно
Рецидиви	Да (след бременност)	Да, при персистираща фистула на дуктус пирифомис	Рядко
Траен хипотиреоидизъм	20-50%	Рядко	5-15%

Инструментални:

- Ехография на шийна област
- Тиреосцинтиграфия
- Тънкоиглена пункционна биопсия

Лечение на тиреоидитите

Лечението зависи от етиологията и патогенезата

1. Остър гноен тиреоидит

Широкоспектърен антибиотик, покриващ Грам+ и Грам- микроорганизми, по възможност в съчетание с препарат с ефективност към анаеробни причинители. При абсцедиране се предприема перкутанна аспирация или хирургическа инцизия/ексцизия.

2. Подостър тиреоидит

Средство на избор са глюкокортикоидите – перорален преднизолон в начална доза 30-40 mg според тежестта на клиничното състояние и постепенно намаляване с обща продължителност на лечението обичайно между 2 и 6 месеца. При леки случаи може да се приложи НСПВС, които са с по-слаб ефект от глюкокортикоидите. При пациенти с рецидивиращ подостър тиреоидит без трайно повлияване от глюкокортикоидното лечение може да се има предвид тиреоидектомия.

При клинично изявена хипотиреоидна фаза или траен хипотиреоидизъм се предприема заместително лечение с левотироксин според нуждата.

3. Послеродов и безболков тиреоидит

Тиреотоксичната фаза не изисква лечение. При симптоматични пациенти се препоръчва бета-блокер за контрол на сърдечната честота и свързания с тахикардията дискомфорт. Хипотиреоидната фаза обикновено е лека и също не налага лечение. При клинично изявена хипотиреоидна фаза или траен хипотиреоидизъм се предприема заместително лечение с левотироксин според нуждата.

4. Фиброзиращ тиреоидит на Ридъл

Лечението се провежда с глюкокортикоиди в начална доза 30-40 mg преднизолонов еквивалент дневно. Паралелно се прилага Тамоксифен 2 х дневно. Продължителността на лечението зависи от клиничното повлияване. При изразен компресивен синдром се предприема декомпресивна резекция – най-често истмектомия. Хипотиреоидизмът подлежи на трайно заместително лечение.

5. Медикаментозни тиреоидити

- Амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 2 – лечението се провежда с глюкокортикоиди както при подостър тиреоидит. При трудно повлияване на тиреотоксикозата и висо корискови ритъмни нарушения без трайно повлияване от глюкокортикоидното лечение може да се има предвид тиреоидектомия. При настъпване на последващ хипотиреоидизъм, решението за лечение е индивидуално според тежестта му и сърдечносъдовия риск при конкретния пациент.
- Тиреоидит, индуциран от тирозин-киназни инхибитори – обичайно заболяването се изявява с хипотиреоидизъм, който налага заместително лечение, включително и когато е субклиничен.
- Тиреоидит при лечение с моноклонални антитела за таргетна имунотерапия. Тиреоидна функция се определя преди започване на лечението и впоследствие на всеки два месеца. При спадане на TSH под долна референтна граница или нарастване над два пъти над горна референтна граница се препоръчва да се изследва FT_4. Тиреотоксикозата обичайно е преходна и не изисква лечение. При изявена симптоматика се прилагат бета-блокери. Хипотиреоидизмът се лекува като този, индуциран с инхибитори на тирозин-киназите. При част от пациентите е налице вторичен хипотиреоидизъм и проследяването трябва да се осъществява според нивата на FT_4, а не на TSH.
- Тиреодит след лечение с интерферони – най-често се изявява с хипотиреоидизъм, който се лекува и проследява като първичен хипотиреоидизъм от друг произход.

1. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid. 2017*;27(3):315-389.

2. **Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M.** 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66.

3. **Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al.** Management of Immune-Related Adverse Events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714–68.

4. **Braverman LE, Cooper D.** Werner and Ingbar,s The Thyroid (Kindle Location 21316). *10 ed. Lippincot (Wolters Kluwer Health)* 2013.

5. **Drui D, Illouz F, Do Cao C, Caron P.** Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies:Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris).*2018;79(5):569-573.

6. **Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, Angell TE.** Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. *Thyroid.* 2018;28(4):445-453.

7. **Obołończyk Ł, Siekierska-Hellmann M, Wiśniewski P, Lewczuk A, Berendt-Obołończyk M, Lakomy A, Michalska Z, Radowska D, Moszkowska G, Bianek-Bodzak A, Sworczak K.** Epidemiology, risk factors and prognosis of Interferon alpha induced thyroid disorders. A Prospective Clinical Study. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017 Sep 25;71(0):842-849.

8. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421.

АВТОРИ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Проф. Кирил Христозов, доктор по медицина
Началник Клиника по ендокринология,
УМБАЛ „Св. Марина“, Варна
Член на Европейска тиреодна асоциация

Проф. Русанка Ковачева, доктор по медицина
Началник Клиника по ендокринология,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София
Член на Европейска тиреодна асоциация

Доц. Мира Сидерова, доктор по медицина
Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна
Член на Европейска тиреодна асоциация

Доц. Александър Шинков, доктор по медицина
Клиника по ендокринология,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София
Член на Европейска тиреодна асоциация

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Клиника по ендокринология,
УМБАЛ Софиямед, Софийски университет
Член на Европейска тиреоидна асоциация

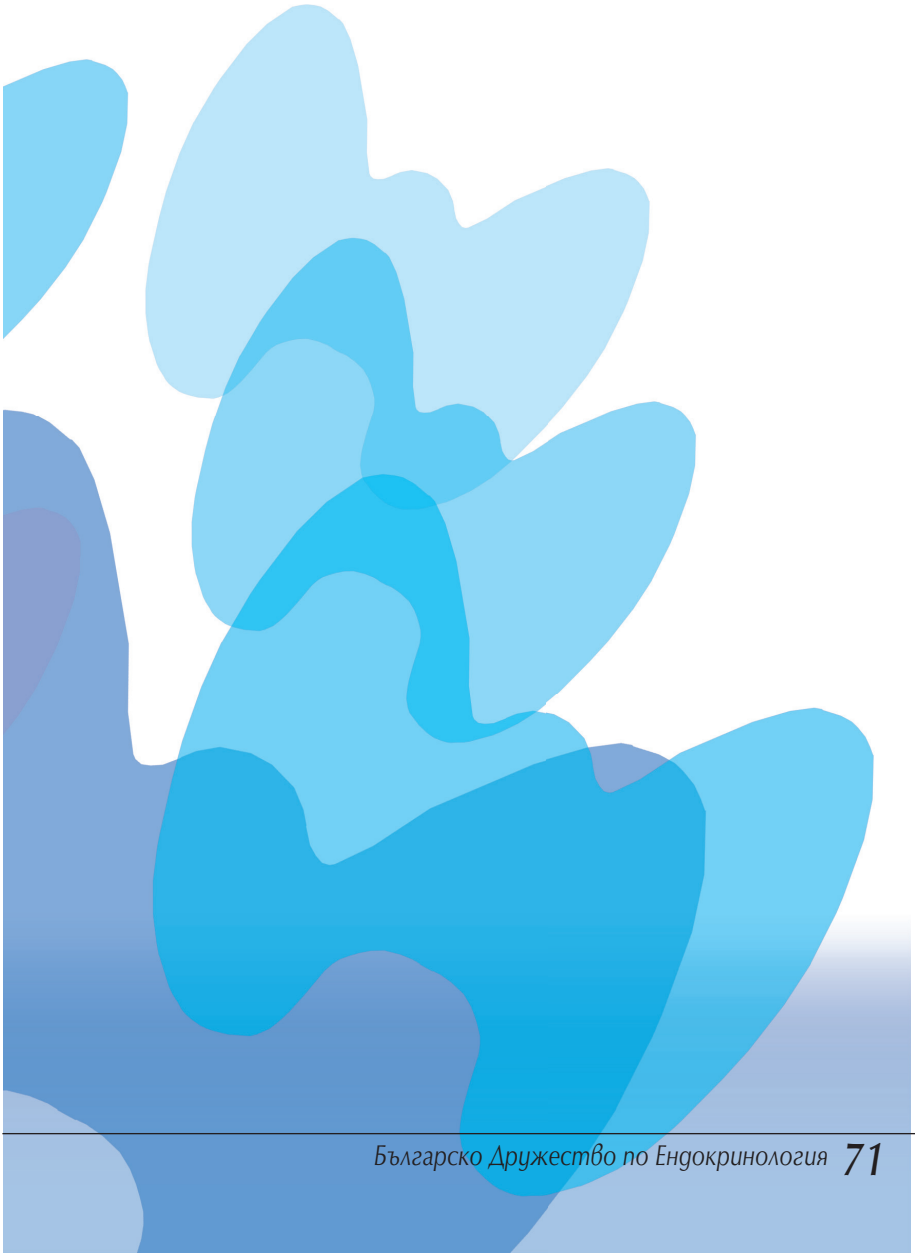
ПРЕПОРЪКИ
за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР НА РАБОТАТА ВЪРХУ ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА:

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,
Софийски университет „Свети Климент Охридски“
Председател на Българско дружество по ендокринология
Член на Европейска тиреодна асоциация



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ПРЕПОРЪКИ

за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

СОФИЯ, 2019 година