

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ТИРЕОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



СОФИЯ, 2025

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ - проф. К. Христозов¹, доц. М. Сидерова¹, д-р И. Иванова¹, д-р С. Шишков¹
2. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ - проф. К. Христозов¹, д-р Р. Димитрова¹
3. ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ - проф. Р. Ковачева², д-р М. Стойнова²
4. ТИРЕОИДИТИ – доц. А. Шинков²
5. ЕУТИРЕОИДНА СТРУМА. ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ - проф. Р. Ковачева², д-р И. Димитрова²

¹ Клиника по ендокринология, Медицински Университет Варна

² Катедра по ендокринология, МФ, Медицински Университет София

ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ

Хипертиреозидизмът се характеризира с повишена продукция на тиреоидни хормони,

водещи до тиреотоксикоза и може да се дължи на следните причини:
Класификация:

I. Заболявания, протичащи с повишена продукция на тиреоидни хормони от щитовидната жлеза (хипертиреозидизъм):

1.Автоимунна

- Базедова болест
- Тиреоидит на Хашимото
- Постпартален тиреоидит

2.Автономна

- Нодозна токсична струма (токсичен аденом, полинодозна токсична гуша)

3. Йод-индуцирана

4.Тиреотропини (TSH-продуциращ хипофизен аденом)

5. Трофобластни тумори (мола хидатидоза, хорионкарцинома)

6. Овариална токсична гуша (тератоми)

7. Диференциран тиреоиден карцином

II. Състояния на тиреотоксикоза без хипертиреозидизъм

- Подостър тиреоидит
- Тих тиреоидит
- Медикаментозно индуцирана

ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА

Възприети са три основни патогенетични метода на лечение:

1. Медикаментозно
2. Хирургично
- 3.Радиойодлечение

Медикаментозно

Тиреостатично лечение

Средство на първи избор при всички видове хипертиреозидизъм и във всички възрасти.

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.

Основните принципи на тиреостатичното лечение са:

- индивидуализиране на дозировката според стадия и тежестта на заболяването
- възрастта на пациента и придружаващи заболявания
- оптимална продължителност на лечебния курс
- системен контрол на клиничните и лабораторните показатели в хода на лечението

Показания:

- бременност
- детска възраст
- дифузна струма

- нискостепенна струма
- подготовка за хирургично лечение
- подготовка за радиойодлечение
- противопоказания за радикално лечение (хирургично и радиойодлечение)
- тиреотоксична криза

Недостатъци:

- ниска ефективност – в 40-50 % от случаите
- странични ефекти:
 - леки - 5 % /кожно-алергични обриви, левкопении, артралгии/
 - тежки - < 1 % /токсичен или холестатичен хепатит, лупус-подобен синдром, агранулоцитоза/

Препарати: Тионамидни тиреостатици:

- ММИ – Метил-меркаптоимидазол:
 - Метимазол – Метизол 5мг, Тирозол 5мг, в начална доза 30-40 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус. Обща продължителност на лечението – средно 2 години, по преценка и повече
 - Пропилтиоурацил
 - Пропицил 50мг, в начална доза 300-400 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус. Обща продължителност на лечението – средно 2 години, по преценка и повече

Нормализирането на клиничните и лабораторните показатели по правило не съвпада с настъпване на имунологична ремисия, която изисква продължаване на тиреостатичната терапия в поддържащи дози: 5-15мг дневно ММИ, или 50-100 мг ПТУ. Срокът на поддържащото лечение е най-малко 1 година, а в много случаи и по-дълъг. Важно изискване е преходът от високи към по-ниски (поддържащи) дози да бъде плавен – с 1-2т. (дневно в интервал 10-15дни). При рязко снижаване на дозировката или прекъсване на лечението хипертиреоидизмът може да се изостри, което удължава общия срок на лечението.

Критерии за наблюдение и контрол в хода на тиреостатичната терапия са клинични и лабораторни: пулсова фреквенция при покой, телесно тегло, влажност и характеристика на кожата, неврологични прояви и общо състояние. Хормоналните показатели се проследяват ежемесечно в началния етап на лечението и през 2-3 месеца в периода на поддържаща терапия. Основен критерий за настъпване на имунологична ремисия е нормализиране на стойностите на антителата към рецептора на тиреостимулиращия хормон (TRAb). Това се наблюдава в различни срокове, най-рано между 3-ия и 6-ия месец, в повечето случаи между 12-ия и 18-ия месец от началото на тиреостатичната терапия. При някои пациенти стойностите на ТРАК остават високи за дълъг срок, вкл. след прекратяване на тиреостатичния курс. В този случай честотата на рецидивите е неколккратно по-висока и обикновено налага предприемане на радикално лечение.

Бета – блокери:

Бета-адренергичната блокада се препоръчва при всички подходящи пациенти с ББ.

Препарати на избор за бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност: (Пропранолол, по-рядко Бизопролол). Те повлияват главно тахикардията, хипертонията,

изпотяването и някои вегетативни прояви (тремор, хиперрефлексия).

Патофизиологияните им механизми на действие включват:

- блокиране на бета-адренергичните рецептори в прицелните органи
- инхибиране на стимулираната от ТХ синтеза на аденилциклаза, участваща в предаването на сигнала, индуциран от катехоламините чрез бета-рецепторите
- мембранно-стабилизиращо действие чрез повлияване на натриевите и калиевите канали
- потискане на активността на тъканните дейодинази, реализиращи конверсията на Т4 в Т3 в черния дроб, миокарда, скелетната мускулатура и в щитовидната жлеза
- Пропранололът намалява кислородната консумация и възстановява нитрогенните загуби на организма

Ефектът на бета-блокери е много по-изразен в сравнение с обичайните при пациенти без тиреотоксикоза, тъй като повишените нива на ТХ обуславят повишен брой бета рецептори във всички органи, особено в сърдечния мускул, артериалните стени и мозъка. Ето защо използваните терапевтични дози са по-ниски от средните. Повисоките дози нямат по-изразен терапевтичен ефект, но страничните действия са много по-чести. Бета-блокери са предпочитано лечение в неонатална възраст и при тиреотоксична криза и необходимост от предоперативна подготовка и алтернатива на тиреостатичното лечение при алергични прояви.

Калиев

- Компетитивно блокира йодния транспорт
- Доза – 200-400мг/5 часа (ефектите са дозо-зависими)
- Изразени токсични ефекти (~4% от случаите), при доза > 1g/дн – стомашен дискомфорт, зачервяване на кожата, треска, лимфаденомегалия с неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия
- Не се използва в рутинната практика
- Ефективен при амиодарон-индуциран тиреотоксикоза поради наличие на големи отлагания от йод в организма

Холестирамин

- Смола, свързваща тиреоидните хормони в червата
- Доза 4мг/ на 8 часа; за 1 месец

Литий

- Литиев карбонат 3x300мг/дн
- Литиевият йон потиска освобождаването на Т4 и Т3 от щитовидната жлеза
- Ефективен при едновременно лечение с тиокарбамиди
- Липсват доказателства за ефективност от лечение на пациенти с ББ

Полезен

при:

- предоперативна подготовка на пациенти, алергични към обичайните тиреостатици
- за задържане на по-голямо количество I-131 в жлезата

Ефект на глюкокортикоидните хормони върху тиреоидната функция
Във високи дози:

- Намаляват TSH, TBG
- Намаляват отношението Т3/Т4, увеличават rТ3/Т4
- Повишават нивото на rТ3
- Намаляват секрецията на Т4 и Т3 при ББ посредством имunosupресивен ефект

- Необходимо лечение при тиреотоксична криза (метилпреднизолон в доза 120-240мг/дн)

Хирургично лечение

Средство на втори избор, като е необходима предварителна тиреостатична подготовка.

Показания:

- суспекция за съпътстващ карцином на щитовидната жлеза (ЩЖ)
- високостепенна и/или нодозна струма, включително рецидивна
- ретростернална, ретротрахеална струма
- чести рецидиви след тиреостатично лечение
- противопоказания или странични реакции от тиреостатичното лечение
- противопоказания или отказ от радиойодлечение
- съпътстваща тиреоидасоциирана офталмопатия (ТАО)

Недостатъци:

- нисък процент на следоперативен еутиреоидизъм
- следоперативни усложнения – увреждане на п. resurgens, хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм

Условие за предприемане на оперативна интервенция при Базедова болест е болният да бъде доведен до еутиреоидно състояние. Поддържащата тиреостатична терапия се продължава до деня на интервенцията. Може да се приложи и разтвор на калиев йодид преоперативно за 10 дни за понижаване на тиреоидната васкуларизация и интраоперативното кървене.

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

Радиойодтерапия

Средство на втори или трети избор, като е необходимо предварително тиреостатично лечение.

Показания:

- неефективно тиреостатично лечение
- рецидив след хирургично лечение
- противопоказания или нежелание за хирургично лечение

Противопоказания:

- бременност, кърмещи жени
- детска възраст
- фертилна възраст (относителни)
- високостепенна струма
- компресивен синдром
- ретростернална и ретротрахеална струма
- левкопения
- ТАО (При пациенти с налични рискови фактори за развитие или прогресия на ТАО, е възможно провеждане на радиойодтерапия при съпътстващ профилактичен кортикостероиден курс от деня на приложение на I-131.)
- съпътстващ карцином на ЩЖ
- Йод-Базедов

ПРОСЛЕДЯВАНЕ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО

Тиреостатичното лечение продължава в зависимост от:

- тежестта на заболяването
- начина на протичане
- склонността към рецидиви
- нивото на антителата към рецептора на тиреостимулиращия хормон (TRAb)
- размера на струмата

При възрастни началната доза е средно 30 мг дневно (20-40мг/дневно) с постепенно намаляване до постигане на индивидуална поддържаща доза и постигане на терапевтична и имунологична ремисия.

Лечението се контролира с изследване на тиреоидстимулиращия хормон (TSH) и свободния Т4 (FT4) на 1, 2 или 3 месеца в зависимост от активността на заболяването.

Проследяването включва изследване на TRAb и ехография на щитовидната жлеза.

При прекратяване на лечението хормоналният статус се проследява на 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно.

След хирургично лечение хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно с оглед ранно установяване на рецидив на хипертиреозидизма или на постоперативен хипотиреоидизъм. Уместно е изследване и на Са-Р обмяна през първия месец след операцията за ранна диагноза и компенсация на евентуален постоперативен хипопаратиреоидизъм.

Оперираните болни с нодозни струми подлежат на ежегоден ехографски контрол.

Радиойодлечението се извършва в специализирани медицински заведения от комисия, включваща тиреоидолог и радиолог, по утвърдена схема. Хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно. При неуспешно радиойодлечение може да се даде втора доза след 8 – 12 месеца.

При наличие на нодозна струма задължително трябва да се проведе тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) под ехографски контрол за изключване на карцином.

На възрастните болни със сърдечно-съдови заболявания и риск от обостряне на хипертиреозидизма, се включва тиреостатично лечение 7 – 10 дни след приема на определената терапевтична доза ¹³¹I за 1 – 3 месеца или по преценка на лекаря и повече.

Независимо от метода на лечение, при хормонални данни за хипотиреоидизъм се включва заместително лечение с Levothyroxine в дози според нуждите на пациента.

ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ БРЕМЕННИ

- средство на избор – тиреостатично лечение;
- медикамент на избор – Propylthiouracil в първия триместър на бременността, след което Methimazol (Прилагането на ММИ до 16 г.с. не е препоръчително, тъй като може да доведе до вродени малформации. Трябва да се има предвид, че след първия триместър както ММИ, така и ПТУ преминават през плацентата.)
 - доза на избор – най-малката възможна доза, която да поддържа тиреоидната функция в горните граници на нормата
 - изследване на антимикрозомални антитела (antiTPO), TRAb
 - изследване на тиреоидната функция на новороденото
 - проследяване на хормоналният статус след раждането, евентуално преоценка на терапевтичното поведение

ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ ЙОД-БАЗЕДОВ

- лечението с амиодарон води до нарушена тиреоидна функция при 14-18 % от болните

- наблюдават се два типа амиодарон-индуциран хипертиреозидизъм:

тип I (по типа на Базедовата болест)

- ✓ повишени FT3 и FT4
- ✓ потиснат TSH
- ✓ повишена ¹³¹I-каптация
- ✓ повишена васкуларизация при изследване с цветен Доплер

Лечение – тиреостатично (Propylthiouracil или Methimazol); оперативно

тип II (по типа на деструктивните тиреоидити)

- ✓ повишени FT3 и FT4
- ✓ потиснат TSH
- ✓ блокирана ¹³¹I-каптация
- ✓ намалена васкуларизация при изследване с цветен Доплер

Лечение – кортикостероиди, хирургично.

СУБКЛИНИЧЕН ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ

Диагнозата е лабораторна, характеризира се с потиснат TSH ($< 0,1$ mIU/ml) и нормални FT3 и FT4. Супресията на TSH може да бъде ендогенна или екзогенна.

Клинична симптоматика няма или е дискретна, изразяваща се предимно в сърцебиене, тремор, умора, депресивност.

Субклиничният хипертиреозидизъм е рисков фактор за:

- прогресия към клиничен хипертиреозидизъм
- ритъмни нарушения на сърдечната дейност
- развитие на остеопороза

Поведение:

- хормонален контрол след 3 месеца с оглед верифициране на диагнозата
- индивидуализиран подход

Тиреостатично лечение, евентуално радиойодтерапия се започва при:

- наличие на някаква хипертиреозидна симптоматика;
- полинодозна струма;
- съпътстващо сърдечносъдово заболяване (ССЗ) с повишен риск за ритъмни нарушения;
- съпътстваща остеопения или остеопороза;

ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ

Увод

Тиреоид-асоциираната офталмопатия (ТАО) е заболяване с аутоимунен характер, засягащо ретроорбиталните меки тъкани. Тя е най-честата екстратиреоидна проява на Базедовата болест. По-рядко се среща в контекста на тиреоидит на Хашимото, а 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 хипертиреозидизъм
 - Обикновено липсват субективни оплаквания
 - Основни признаци:
 - Бляскъв и втренчен поглед
 - Симптом на Грефе
 - Широка очна цепка
 - Коригира се с лечението на хипертиреозидизма; не е необходимо друго специфично лечение.

2. Инфилтративни, засягащи съдържанието на орбитите – **същинска ТАО**.
 - При 25-50% от пациентите с Базедова болест в зависимост от използваната диагностична методика.

- Основни симптоми:
 - Дразнене, гложене, сърбеж
 - Повишено съзене/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:

- TSH, fT4, по преценка fT3
- TRAb
- TAT, anti-TPO (MAT) – по преценка
- Ехография на щитовидна жлеза

Охарактеризирането 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/ЯМР на орбити

Диференциална диагноза

Важно е разграничаването на офталмопатията от:

- Ретроорбитални пространство-заемащи процеси като:
 - Тумори
 - Метастази
 - Грануломатозни процеси
- Възпаление на очедвигателните мускули (миозит)
- Други
 - Идиопатично ретроорбитално възпаление – различни форми
 - Каротиднокавернозна фистула
 - Орбитален целулит
 - Конюнктивит
 - IgG4-свързана орбитопатия

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 аутоимунно тиреоидно заболяване. В тези случаи е необходимо провеждането на образни изследвания – КТ, ЯМР 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 (табл. 1):

Клас		Степен	Клинична картина
0			Без признаци, без симптоми.
I			Само признаци, без симптоми
II			Мекотъканно засягане
		0	Липсва
		A	Лекостепенно
		Б	Умерено
		В	Изразено
III			Екзофталм
		0	Липсва
		A	20-23 мм
		Б	24-27 мм

		B	≥ 28 мм
IV			Засягане на очедвигателните мускули
		0	Липсва
		A	Ограничено движение само в крайните отвеждания
		Б	Умерено ограничени движения
		B	Фиксация на булба
V			Корнеално засягане
		0	Липсва
		A	Ерозия
		Б	Язва
		B	Перфорация
VI			Засягане на зрението
		0	Липсва
		A	Оток на диска, нарушено цветно зрение, дефекти в зрителните полета; Визус 0,3-1,0
		Б	Визус 0,3-0,1
		B	Визус $< 0,1$

Табл. 1 NOSPECS класификация на тежестта на ТАО

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. (табл. 2).

Тежест на ТАО	
Лека ТАО	С минимално засягане на качеството на живот С едно или повече от следните: - ретракция на клепача < 2 мм; - лекостепенно мекотъканно засягане - екзофталм ≤ 3 мм - 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 мм; - умерено или изразено мекотъканно засягане - екзофталм ≥ 3 мм - непостоянна или постоянна диплопия
Застрашаваща зрението ТАО	Дистиреоидна оптична невропатия и/или Перфорация на роговицата

Табл. 2 EUGOGO класификация на тежестта на ТАО

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. (Табл. 3). При CAS $\geq 3/7$ е налице активна ТАО, при CAS < 3 – неактивна ТАО. При проследяване може да се използва 10-точковата скала с включени допълнителни три показателя. В тези случаи ТАО се приема за активна при CAS $\geq 4/10$.

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 мм за период от 1-3 месеца
9.	Ограничаване на очните движения с $> 8^\circ$ в една посока за период от 1-3 месеца
10.	Намаляване на зрението еквивалентно на една линия по Snellen chart за период от 1-3 месеца

Табл. 3 Оценка активността на ТАО

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, радиоiodтерапия; 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 ГК унгвент и др.

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 първостепенно 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 500-750 мг.

- Обичайна обща доза на ГК курс е 4500-7500 мг, обичайна продължителност на лечението – около 3 месеца.

- Монотерапия с интравенозни ГК е терапия на първа линия според съвременните препоръки в случаите на по-тежко очно засягане като: постоянна/непостоянна диплопия, тежки мекотъканни прояви. Препоръчваната схема е: 750 мг седмично за 6 седмици, след което – 500 мг седмично за още 6 седмици, обща кумулативна доза 7.5 гр.

- 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 (до 1000 мг), 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 или перорални ГК.

- Максимално допустимата доза за един ГК курс е 8 гр. МПЗ

- При необходимост е възможно приложение на нов ГК курс поне 3-4 седмици 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 др.

4. Микофенолат

- В комбинация с интравенозни ГК е медикамент на първа линия при повечето пациенти с ТАО според съвременните европейски препоръки. Препоръчваната схема на пулс терапията с ГК в посочената комбинация е 500 мг седмично за 6 седмици, след което – 250 мг седмично за още 6 седмици, а на микофенолата - 0.72 мг/ден за 24 седмици.

- Странични реакции – повишена склонност към инфекции, кървене, левкопения, анемия, гастроинтестинални смущения и др.

5. Тепротумумаб

- Биологичен агент - човешко моноклонално антитяло срещу рецептора за IGF-1

- Според европейските препоръки е медикамент на втора линия особено в случаите на диплопия и проптоза.

- Странични ефекти: промени в слуха (много често), влошаване на гликемичния контрол, гастроинтестинални смущения и др.

6. Тоцилизумаб

- Биологичен агент - човешко моноклонално антитяло срещу рецептора за IL-6

- Медикамент на втора линия при преобладаващи конгестивни прояви

- Странични ефекти: хиперхолестеролемия, панцитопения, повишаване на чернодробните ензими, алергични реакции и др.

7. Ритуксимаб

- Биологичен агент – анти-CD20 антитяло

- Терапия от втора линия при преобладаващи конгестивни прояви

- Дозов режим: 100-1000 мг еднократно седмично за 1-2 седмици.

- Странични реакции: гадене, главоболие, фебрилитет, обриви и др; рядко - инфекции, развитие на прогресивна мултифокална енцефалопатия

8. Циклоспорин

- Медикаментът на втори избор при преобладаващи конгестивни прояви За оптимална ефективност следва да се използва в комбинация с перорални ГК.

- Дозов режим: 5-7.5 мг/кг/ден

- Странични реакции – главоболие, повишаване на кръвно налягане, тремор, парестезии, стомашно-чревни смущения, хепатотоксичност, нефротоксичност и др.

9. 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 имunosупресори, 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 особено в случаите на очедвигателни нарушения и диплопия

- В случаите на противопоказания или непоносимост към ГК може да се приложи като първостепенно 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 лечението. 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, удължаване 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
- Конгестивни прояви
- Екзофталм
- Очедвигателни нарушения
- Диплопия
- Роговични дефекти
- Визус
- ВОН
- Очна цепка
- Субективни оплаквания
- Качество на живот, оценено чрез специфичен за заболяването въпросник, разработен от Европейската група за изучаване на ТАО
- КТ/ЯМР-находка – по преценка

Според актуалните европейски препоръки определянето на терапевтичния отговор следва да се базира на субективна (докладвана от пациента, patient-reported outcome, PRO) и обективна оценка (докладвана от клинициста, clinician-reported outcome, CRO) на ефекта от лечението. За предпочитане е субективната оценка да е базирана на въпросника за качеството на живот, докато при обективната оценка на отговора на лечението се препоръчва наскоро предложенят комбиниран индекс, включващ изцяло обективни параметри: ≥ 2 мм намаление на ретракцията на клепачите, ≥ 1 точка намаление на 5-точков CAS (изключени са субективните симптоми – болка при движение и спонтанно), ≥ 2 мм намаление на проптозата, подобрене на движението на булба с $\geq 8^\circ$. Подобрене на ≥ 2 от критериите в едното око при липса на влошаване на другото следва да се счита за позитивен отговор на лечението. Други очни параметри, серологични и образни показатели се препоръчва да бъдат включени като вторични крайни цели на лечението. Оптимално ефектът от лечението трябва да се отчита 3

месеца след приключването му и евентуално да се проследи на 6-я месец. При липса на повлияване или влошаване в хода на терапевтичния курс пациентите се преценяват като неотговарящи на първостепенната 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.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Състояние, характеризиращо се с намалена секреция на тиреоидни хормони от щитовидната жлеза и може да се дължи на следните причини:

1. Първичен хипотиреоидизъм

- тиреоидит на Хашимото
- постоперативен
- след радиоiodтерапия
- след лъчетерапия
- медикаментозен – тиреостатици, литий, йод
- инфилтративни възпалителни или неопластични заболявания на ЩЖ
- вродени или придобити дефекти на биосинтезата на тиреоидни хормони

2. Вторичен и третичен хипотиреоидизъм

- заболявания на хипофизата и хипоталамуса

3. Вродена резистентност към тиреоидните хормони – периферна и генерализирана

Лечение

Средство на избор при възрастните е Levothyroxine в доза 1,6-1,8 mcg/kg телесно тегло дневно, сутрин на гладно. При прием на гладно, чревната абсорбция е 60-80%, докато след нахранване същата е по-ниска. По тази причина изключително важно е таблетката да се приема сутрин на гладно (поне 30мин преди храна, кафе и други медикаменти).

Форми на Левотироксин: таблетки, меки капсули, течна форма

Полуживотът му е до 7дни, поради което дневната доза се приема еднократно.

Заместването с тиреоидни хормони трябва да става постепенно, в зависимост от:

- възрастта
- тежестта на заболяването
- продължителността на протичане
- сърдечен статус
- съпътстващи ендокринни и други заболявания

Уточняването на дозата се извършва въз основа на стойностите на TSH през интервали от 6 – 8 седмици. След постигане на индивидуална поддържаща доза, контролът на лечението се извършва на 6 или 12 месеца.

При тиреоидит на Хашимото е възможно преминаване от хипотиреоидизъм във фаза на хипертиреоидизъм, налагаща спиране на заместителното лечение и включване на тиреостатик.

Някои лекарства – холестирамин, железен сулфат, сукралфат, калций, антиацидни съдържащи алуминиев хидроксид, забавят резорбцията на Levothyroxine. Някои антиконвулсанти, рифампин и други налагат употребата на по-висока доза поради повишения метаболизъм на медикамента.

СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Това е състояние, характеризиращо се с леко до умерено повишен TSH при нормални FT4 и FT3. Честотата е от 1 до 10 % при възрастното население, но е по-голяма при:

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

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

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 в
17 % при TSH = 5 mIU/ml и TPO +/-
44 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO +/-
83 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO +/-
- увеличаване на сърдечно-съдовия риск /независим рисков фактор за инфаркт на миокарда и атеросклероза/
- хиперлипидемия
- невро - психични заболявания

Поведение:

- Заместително лечение с Levothyroxine при всички болни с TSH над 10 mIU/ml (при възраст <70г.). При възраст > 70г. при TSH над 10 mIU/ml - лечението се обсъжда при наличие на ясни симптоми за хипотиреоидизъм или за висок СС риск.

- При възраст < 70г. и TSH под 10 mIU/ml при липса на клинични симптоми – наблюдение и повторно изследване на TSH след 6 месеца

- При възраст < 70г. и TSH под 10 mIU/ml, но при наличните клинични симптоми – 3месеца лечение и оценка на ефекта

- заместително лечение с Levothyroxine при TSH над 5,0 mIU/ml и наличие на струма или позитивни тиреоидни антитела

- включването на заместително лечение зависи от рисковите фактори за развитие на

предсърдно мъждене, остеопороза, ССЗ, депресия. Трябва да се имат предвид следните

данни от анамнезата:

- пол
- възраст
- тютюнопушене
- артериална хипертония

- дислипидемия
- захарен диабет

Препарати:

- L-Thyroxine, Euthyrox в дози от 12,5 до 125 микрограма, като понякога са необходими и по-високи дози в зависимост от теглото и степента на резорбция на препарата. Лечението в повечето случаи е пожизнено.
- Аку-тирокс (Assu-thyrox) разтвор 100 мкг / 5мл 75 мл

Проследяване:

- нивото на TSH трябва да се поддържа в границите 0,5 – 2,0 mIU/ml, в зависимост от възрастта и придружаващите сърдечно-съдови заболявания.
- след постигане на стабилна компенсация е уместен контрол веднъж годишно.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И СТЕРИЛИТЕТ ПРИ ЖЕНИ

Най-често се дължи на съпътстващ тиреоидит на Хашимото. Изявява се с менструални нарушения и стерилитет.

Включването на заместително лечение с Levothyroxine може да нормализира менструалния цикъл и да доведе до бременност.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕНОСТ

Клиничният хипотиреоидизъм води до повишена честота на артериална хипертония, прееклампсия, анемия, спонтанен аборт, камерна дисфункция и следродов кръвоизлив при майката, смърт на плода или новороденото, ниско тегло на новороденото, недоразвитие на мозъка.

Субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността може да доведе до нарушаване когнитивната функция на новороденото, да повиши риска от смърт на плода.

Високият титър на тиреоидни антитела представлява самостоятелен рисков фактор за спонтанни аборти.

Поведение:

- заместително лечение с Levothyroxine при TSH над 2,0 mIU/ml
- поддържане на долно-гранични стойности на TSH /0,4 – 0,5 mIU/ml/
- проследяване на TSH на всеки 6 седмици по време на бременността
- адаптиране на дозата Levothyroxine след раждането

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

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

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ДЕПРЕСИЯ

При всеки пациент с депресия трябва да се изключи съпътстващ хипотиреоидизъм – клиничен 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.

Тиреоидити

Тиреоидите са разнородна група възпалителни заболявания на щитовидната жлеза с разнообразна етиология и патогенеза. Примерна етиопатогенетична класификация е представена в Таблица 1. През последните години зачестяват тиреоидитите, индуцирани от медикаменти като например амиодарон, тирозин-киназни инхибитори, препарати за таргетирана имунотерапия, интерферони, моноклонални антитела срещу TNF.

Таблица 1. Класификация на тиреоидитите

1. Автоимунни
Хроничен лимфоцитарен тиреоидит (на Хашимото)
Безболков тиреоидит
Послеродов тиреоидит
2. Инфекциозни
Остър гноен тиреоидит: бактериален, микотичен, паразитарен, вирусен
3. С неизвестна етиология
Подостър тиреоидит (на ДеКервен)
Фиброзиращ тиреоидит на Ридъл
4. От физически фактори
Лъчев
Посттравматичен
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 извяват с някои от следните прояви: болка, фебрилноинтоксикационен 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.

Диференциално-диагностични критерии на по-честите тиреоидити извън тиреоидита на Хашимото са дадени в Таблица 2 (по Werner and Ingbar's The Thyroid, 10-th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2013).

	Безболков/ Послеродов	Остър инфекциозен	Подостър
Етиология	Автоимунна	Инфекциозна	Неизвестна/инфекциозна
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
УЗ	Двустранни, хипоехогенност	Абсцес	Разнообразни
Каптация	<5%	Нормална	<5%
По-честа локализация	Двустранен	Ляво	Различно
Рецидиви	Да (след бременност)	Да, при	Рядко

		персистираща фистула на дуктус пириформис	
Траен хипотиреозидизъм	20-50%	Рядко	5-15%

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: ТСХ, СТ4

Имунологични: ТАТ, ТРО, ТСХ-Р-Ат

Други: ПКК, СУЕ, CRP

Микробиологични: изследване на биопсичен материал, хемокултура

Инструментални:

Ехография

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 мг 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 хипотиреозидизъм 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 хипотиреозидизъм се предприема заместително лечение с левотироксин според нуждата.

4. Фиброзиращ тиреоидит на Ридъл

Лечението се провежда с глюкокортикоиди в начална доза 30-40 мг преднизолонов еквивалент дневно. Паралелно се прилага Тамоксифен 2 т. дневно. Продължителността на лечението зависи от клиничното повлияване. При изразен компресивен синдром се

предприема декомпресивна резекция – най-често истмектомия. Тиреоидектомия не е показана. 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 високорискови 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 изяснява 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 ТСХ под долна референтна граница или нарастване над два пъти над горна референтна граница се препоръчва да се изследва СТ4. Тиреотоксикозата обичайно е преходна и не изисква лечение. При изяснена 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 СТ4, а не на ТСХ.

- Тиреоидит след лечение с интерферони – най-често се изяснява с хипотиреоидизъм, който се лекува и проследява като първичен хипотиреоидизъм от друг произход.

Библиография

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

9. Werner and Ingbar's The Thyroid : A Fundamental and Clinical Text, 10-th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2013

ЕУТИРЕОИДНА СТРУМА (ЕС)

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

Епидемиология:

- 5% в общата популация
- честотата е по-висока в страни с йоден дефицит (>30% в страните с тежък йоден дефицит)

- жени:мъже = 3:1

Етиология:

- йоден дефицит
- струмигенни фактори: тютюнопушене, оскъдно и безбелтъчно 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, сулфанилурийни 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.к. 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 (СТ, PET-СТ с FDG), 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 да се оцени дали пациентът има компресивни симптоми (затруднено преглъщане на твърди храни и вода, промяна на гласа, задух) и каква е тяхната давност, има ли болка в областта на шията и ЩЖ. Трябва да се оцени фамилната обремененост за заболявания на ЩЖ, тъй като редица фамилни туморни синдроми са свързани с повишена честота на тиреоидни неоплазми (Фамилен немедуларен тиреоиден карцином, MEN2, Комплекс на Carney, Фамилна аденоматозна полипоза (FAP), Синдром на Werner, DICER1-синдром, PTEN туморен синдром). От рисковите фактори най-важен е преживяно облъчване с йонизиращи лъчения в областта на главата и шията – най-чувствителни са деца <5 г. и преживяна костномозъчна трансплантация в детска възраст.

Физикално изследване:

•Оглед на ЩЖ:

Степен на увеличение на ЩЖ според унифицираната скала на СЗО:

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

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

II ст.: Жлезата е видима при нормална позиция на шията

III ст: Гушата се вижда и от разстояние 4-5 m, като нерядко проминава напред и встрани, деформирайки шията

• **Палпация на ЩЖ и оценка на:**

- размери
- консистенция
- подвижност
- отграниченост спрямо околната тъкан
- наличие на лимфаденопатия

• **Палпация при нодозна трансформация и оценка на:**

- размер на възела
- консистенция на възела
- подвижност на възела спрямо околната тъкан
- отграниченост на възела спрямо околната тъкан
- наличие на лимфаденопатия

Инструментални 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 многобройните проучвания в областта на диференциалната диагноза на тиреоидните възли се утвърждават няколко ехографски характеристики, свързани с повишен риск за малигненост. Това са хипоехогенност, неправилна форма на възела (възел, чийто предно-заднен размер е по-голям от напречния или от надлъжния), неравни граници (микролобулирани, инфилтративни, наличие на спикули) и микрокалцификати. Нито един от разглежданите ехографски белези няма достатъчно високи чувствителност и специфичност, за да може самостоятелно да определи възел като малигнен или бенигнен. Затова през последните 15 години се разработват ехографски системи, изградени на базата на посочените ехографски характеристики. С използването на тези системи се цели да се унифицира ехографското описание, да се подобри възпроизводимостта на резултатите от образното изследване и разбира се да се постигне по-добра диагностична точност в разграничаването на доброкачествените от злокачествените възли. Една от най-широко използваните системи в клиничната практика е тази на Европейската тиреоидна асоциация (ETA), предложена през 2017 г. – European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS). Представена е в табл. 1. За всяка категория на EU-TIRADS е изчислен релативен риск за малигненост и е препоръчано терапевтично поведение.

Таблица 1. Ехографска класификационна система на ETA, 2017 г.

<i>Категория</i>	<i>Ехографско описание</i>	<i>Риск за малигненост (%)</i>	<i>Терапевтично поведение</i>
EU-TIRADS 5	Възел с поне 1 от следните	26–87	ТПБ на възел ≥ 1

Висок риск	суспектни характеристики: - неравни граници (микролобулирани и/или спикнули) - неправилна форма (по-висок отколкото широк, taller than wide или по-висок отколкото дълъг, taller than long) - микрокалцификати - изразена хипоехогенност (възелът е по-хипоехогенен от претиреоидните мускули)		cm
EU-TIRADS 4 Междинен риск	Овален хипоехогенен възел с ясни и равни граници без суспектни ехохарактеристики	6–17	ТПБ на възел ≥ 1.5 cm
EU-TIRADS 3 Нисък риск	Овален изо-/хиперехогенен възел с ясни и равни граници без суспектни ехохарактеристики	2–4	ТПБ на възел ≥ 2 cm
EU-TIRADS 2 Доброкачествена	Чиста киста (без солидна компонента) или спонгиозен възел	~0	Не се препоръчва ТПБ
EU-TIRADS 1 Нормална	Без възли		

Легенда: ТПБ, тънкоиглена пункционна биопсия

Под внимание трябва да се вземат особеностите на всеки отделен случай – възраст, фамилната анамнеза, съпътстващи заболявания и желанието на пациента.

• **ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване.**

Чувствителността и специфичността на метода за диагностициране на злокачествени възли на ЩЖ са високи, съответно 83-92% и 75-97%. В практиката се използват различни системи за отговор на тиреоидната цитопатология. **Bethesda** системата е една от тях и е създадена през 2007 г. от мултидисциплинарен екип след подробен анализ на публикуваната литература в областта и ревизирана през 2017 г. (Табл. 2).

Таблица 2. Категории по Bethesda системата за отговор на тиреоидната цитопатология

<i>Категория по Bethesda</i>		<i>Цитологична характеристика</i>	<i>Риск за малигненост (%)*</i>	<i>Терапевтично поведение</i>
1	Недиагностична	- Кистично съдържимо - На практика безклетъчен материал - Други (неадекватна фиксация, оцветяване, обилно количество кръв, артефакт от съ-сирек)	13 (5–20)	Повторна ТПБ под ехографски контрол
	Доброкачествен	- Доброкачествен фоликуларе	4 (2–7)	Клинично/ехо-

2	а	възел (колоиден, аденоматозен) - Тиреоидит на Хашимото - Подостър тиреоидит - Други		графско проследяване
3	Атипия с неясно значение	- Ядрена атипия - Друга атипия (архитектурна, онкоцитна и лимфоцитна атипия)	22 (13-30) 36-44 15-27	Повторна ТПБ, молекулярни тестове, лобектомия или проследяване
4	Фоликуларна неоплазма	Изразен целуларитет със значими архитектурни промени – предоми-ниране на микрофоликули, структури тип розетки, трабекули или единични клетки	30 (23–40)	Молекулярни тестове, лобектомия
5	Суспекция за малигненост	Суспекция за: - ПТК - High-grade диференциран ТК - МТК - Анапластичен карцином - Метастатичен карцином - Неходжкинов лимфом - Карцином със смесени характеристики - Други малигнени заболявания	74 (67-83)	Молекулярни тестове, тиреоидектомия или лобектомия
6	Малигнена	- ПТК - НДТК - МТК - АТК - Плоскоклетъчен карцином - Метастатичен карцином - Неходжкинов лимфом - Друг	97 (97–100)	Тиреоидектомия или лобектомия

Легенда: * - рискът за малигненост във всяка категория е представен като средна стойност и диапазон; ПТК, папиларен тиреоиден карцином; МТК, медуларен тиреоиден карцином; НДТК, нискодиференциран тиреоиден карцином, АТК, анапластичен тиреоиден карцином

Лабораторни изследвания:

- Изследване на TSH
- Изследване на тиреоидни автоантитела (anti-TgAb, anti-TPO)
- Сцинтиграфско изследване на ЩЖ с ^{99m}Tc-pertechnetate и последваща SPECT-СТ - при ниско нормални нива на TSH
- СТ при високостепенна ретротрахеална и ретростернална струма за оценка на налична девиация на трахеята и компресия на дихателните пътища

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 ЕС

- Ехографски и хормонален контрол веднъж годишно
- Хирургично лечение при високостепенна струма
- ^{131}I -лечение при пациенти с контраиндикации за хирургично лечение и при тези, отказващи такова. ^{131}I -лечение може да доведе до радиационен тиреоидит и увеличаване на обема на ЩЖ, което е особено нежелателно при високостепенна струма

Нодозна ЕС

За хирургично лечение са показани болни с:

- Възли >4.0 cm и с данни за компресия
- Възли с цитологични данни за малигненост (категории V и VI по Bethesda)
- Възли с недетерминиран цитологичен резултат (категории III и IV по Bethesda) след двукратно извършена ТПБ

- Възли, които са видими при оглед, нарушават нормалния контур на шията и предизвикват тревожност у пациента, свързана с външния му вид

Следоперативно болните подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол.

Нискостепенните нодозни струми подлежат на периодичен ехографски и хормонален контрол.

Прилагането на лечение с Levothyroxine (LT4) е с временен и неубедителен ефект върху размера на възлите при еутиреоидни струми.

Миниинвазивни аблативни методи под ехографски контрол за лечение на нодозна струма

- ▶ Склерозиране с абсолютен алкохол (95 %)
- ▶ Лазерна термоаблация
- ▶ Радиочестотна термоаблация
- ▶ Термоаблация с високоинтензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ)

Прилагат се при абсолютни или относителни противопоказания за хирургично лечение, при рецидив/и след хирургично лечение или при нежелание от страна на пациента за хирургично лечение.

Показанията включват кистични възли на ЩЖ, функциониращи (токсични) аденоми, нефункциониращи доброкачествени възли на ЩЖ, както и метастатични лимфни възли от папиларен тиреоиден карцином.

В България се прилагат склерозиране с абсолютен алкохол и лазерна термоаблация. Миниинвазивни аблативни методи под ехографски контрол са алтернатива на хирургичното лечение при строго преценени показания. При неуспех или промяна на обстоятелствата е възможно преминаване към оперативно лечение.

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Тиреоидният карцином (ТК), който води началото си от фоликуларния епител на ЩЖ, 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, водещ началото си от фоликуларния епител на ЩЖ, е най-честият ендокринен карцином (90 % от всички ендокринни карциноми). Епидемиологични проучвания сочат, че той се открива в 5% от възлите на ЩЖ и най-честият вид (>90%) е папиларният (ПТК). Годишната заболеваемост от ТК, произлизащ от фоликуларните клетки на ЩЖ, 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 дългосрочната преживяемост при ПТК е много висока - >90%, но е налице риск от късни рецидиви (>10 години след операция). Това налага продължително проследяване на тези пациенти.

Особености:

- 3–4 пъти по-чест при жени
- рядко се среща при деца <15 години, а при деца <10 години е изключение
- честотата нараства при лица между 30-60 години
- в райони без I-дефицит преобладават диференцираните форми (85 %) с превес на ПТК (85–90 %)
- в райони с I-дефицит нараства процента на фоликуларния и нискодиференцирания карцином
- увеличава се честотата на ПТК <1 см (мПТК) – 39%-58% от всички случаи на ПТК

Хистологични видове ТК (5-о издание на класификацията на тиреоидните тумори на СЗО):

- **Доброкачествени тумори**
- Тиреоидна фоликуларна нодуларна болест
- Фоликуларен аденом
- Фоликуларен аденом с папиларен строеж
- Онкоцитен тиреоиден аденом
- **Нискорискови тиреоидни неоплазми**
- Неинвазивна фоликуларна тиреоидна неоплазма с папиларни ядрени характеристики (NIFTP)
- Тиреоидни тумори с неясен малигнен потенциал
- Хиалинизиращ трабекуларен тумор
- **Злокачествени тумори**
- ПТК – класически ПТК, инфилтративен фоликуларен подвид, tall cell подвид, hobnail подвид, солиден подвид, дифузен склерозиращ подвид, цилиндричноклетъчен подвид, онкоцитен подвид, Warthin-like подвид.
- Инвазивен капсулиран фоликуларен вариант на ПТК
- Фоликуларен тиреоиден карцином
- Онкоцитен тиреоиден карцином
- High-grade карциноми
- Диференцирани high-grade карциноми – папиларен, фоликуларен или солиден строеж с **инвазивни белези**
 - >5 митози на 2 mm² от тумора
 - Некрози
- Нискодиференциран тиреоиден карцином (НДТК)
- Солиден, трабекуларен или инсуларен строеж
- Инвазивни белези
- Без нуклеарни белези на ПТК
- >3 митози на 2 mm² от тумора
- Некрози
- 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 на дебат.

От анамнезата – рискови фактори

- облъчване на главата и шията с йонизиращи лъчения (най-чувствителни са децата <5 г.), преживяна костно-мозъчна трансплантация в детска възраст
- анамнеза за фамилен немедуларен ТК и фамилни туморни синдроми (Carney комплекс, FAP, PTEN туморен синдром и др.)
- наличие на съпътстваща тиреоидна патология
- възраст под 20 години или над 55 години
- мъжки пол

От статуса

- бързо нарастване на възела
- плътна консистенция, срастнал с околните тъкани
- наличие на увеличени 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, водещ началото си от фоликуларния епител на ЩЖ.

- Ехография на шия
- ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване
- Изследване на TSH и тиреоидни автоантитела (anti-TgAb, anti-TPO)
- СТ на шия и медиастинум

3. Лечение

А. Хирургично

- Тиреоидектомия с или без лимфна дисекция в зависимост от наличието на клинично значими лимфни метастази – cN (установени с предоперативна ехография на шия или при интраоперативна инспекция)
- АТА, 2015 г. не препоръчва рутинното извършване на профилактична централна лимфна дисекция, но съветва обмислянето ѝ в следните случаи: Първичен тумор, класифициран като T3-T4; агресивни хистологични варианти (tall cell подвид, цилиндричноклетъчен и hobnail подвид)
- Лобектомия при ПТК <1 см, cN0 (ЕТА, 2009 г.); Лобектомия при ПТК, ограничен в ЩЖ (<4 см), cN0 (АТА, 2015 г.)
- При локорегионален рецидив на заболяването

Б. Радиойодтерапия

- Радиойодаблация (РЙА) при размер на тумора ≥ 4 см, агресивни хистологични варианти (tall cell подвид, цилиндричноклетъчен подвид и hobnail подвид) данни за екстратиреоидна инвазия, наличие на лимфни и далечни метастази
- Радиойодтерапия при данни за персистиране на заболяването или локорегионален рецидив

Решението за приложение на РЙА 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.4) и при пациенти с нискодиференциран карцином. Приложението на ^{131}I в терапевтичния подход при ТК трябва да е съобразено с възрастта на пациента и с репродуктивните му планове.

В. Таргетна терапия

- при авансирал ТК, рефрактерен на лечение с ^{131}I
- при НДТК, рефрактерен на лечение с ^{131}I
- при анапластичен карцином

Година	Медикамент	Идентифициране на мишена	Мишена	Индикации за употреба
2013	Sorafenib*	Не	Мултирецепторен ТКИ	^{131}I -рефрактерни ПТК, ФТК, НДТК
2015	Lenvatinib*	Не	Мултирецепторен ТКИ	^{131}I -рефрактерни ПТК, ФТК,
2018, 2022	Dabrafenib ⁺ Trametinib [†]	Да	BRAF ^{V600E} мутация	BRAF ^{V600E(+)} ПТК и АТК
2018	Larotrectinib*	Да	NTRK-пренареждания	Неоперабилни или метастатични NTRK-пренареждания (+) ТК
2019	Entrectinib*	Да	NTRK-пренареждания	Неоперабилни или метастатични NTRK-пренареждания (+) ТК
2020	Selpercatinib*	Да	RET-пренареждания	Локално авансирани или метастатични RET-пренареждания (+) ТК
2020	Pralsetinib [†]	Да	RET-пренареждания	Втора линия/ ^{131}I -рефрактерни RET-пренареждания (+) ПТК, ФТК

Легенда: * - одобрено за лечение на ДТК от ЕМА и FDA; † - одобрено за лечение на ДТК от FDA

Г. Лъчетерапия - използва се рядко

- при авансирал стадий на ТК (големи размери на тумора и инфилтрация в околните структури)
- нерадикална операция
- при НДТК, който по правило е с ниска ^{131}I -каптация
- при локализирани костни метастази

Д. Химиотерапия

- при първичен лимфом на ЩЖ

4. Проследяване

А. Следоперативно ТК се стадира според осмото издание на TNM-класификацията. Пациентите с ДТК се разделят на следните **групи** според **риска за рецидив** (АТА, 2015 г.):

Нискорисковата група включва пациенти без локо-регионални и далечни метастази, без инвазия на тумора в околните тъкани, с резециран тумор в целия му обем, без съдова инвазия и без агресивна хистология. Ако няма предоперативни ехографски и цитологични данни за лимфни метастази и такива не са открити при интраоперативната инспекция, се приема нодален статус N0. Ако при шийната лимфна дисекция се установят <5 микрометастази ($d < 0.2$ cm), пациентът отново се числи в нискорисковата група. Това е модификация, включена в последните препоръки на АТА от 2015 г. Към нискорисковите пациенти се включват тези с „неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези“ (NIFTP), както и пациентите с интратиреоиден ФТК без или с инвазия на <4 съда. Към нискорисковата група се числи и мПТК (уни- или мултифокален), като BRAFV600E статусът не променя това.

Групата на междинния риск включва пациентите с шийни лимфни метастази и/или с начална (микроскопска) екстратиреоидна инвазия на тумора. Към междинната група се числят и пациентите с хистологично агресивен вариант на ДТК (tall cell подвид, цилиндроклетъчен подвид и hobnail подвид), както и тези с ПТК със съдова инвазия.

Високорисковата група включва пациенти с макроскопска инвазия на тумора в околнотиреоидните меки тъкани; пациенти, при които туморът не е премахнат в целия си обем; пациенти с шийни лимфни метастази с диаметър >3 cm и/или наличие на далечни метастази.

Разпределението на пациентите в рискови групи дава важна информация на клинициста – при наличие на начална екстратиреоидна инвазия рискът от рецидив е 3–9%, а при макроскопска инвазия на околнотиреоидните структури – 23–40%. Фоликуларният тиреоиден карцином със съдова инвазия на >4 съда се смята за високорисков, т.к. нарастването на броя инвазирани кръвоносни съдове води до увеличаване на риска от далечни метастази.

Б. Определяне на 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 rhTSH 1 година след проведена РЙА

Показания за приложение на rhTSH:

- невъзможност за генериране на ендегенен TSH при тиреоидектомирани болни
- при контраиндикации за спиране на супресивното лечение с LT4
- невъзможност за извършване на тиреоидектомия
- желание на пациента

Протокол:

- 0.9 mg мускулно rhTSH в 2 последователни дни без да се спира лечението с LT4
- изследване на Tg и прием на 2-5 mCi ¹³¹I на третия ден
- целотелесно скениране 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 LT4 (ATA, 2015 г.)

- TSH ≤ 0.1 mIU/ml при пациенти с висок риск за рецидив
- TSH между 0.1-0.5 mIU/l при пациенти с междинен риск за рецидив
- TSH между 0.5-2.0 mIU/ml при пациенти с нисък риск за рецидив и отличен отговор към първоначалната терапия

Д. Сцинтиграфия и SPECT-CT

- посттерапевтични – извършват се на 2-7 ден след РЙА
- диагностични – извършват се 10-12 мес. след РЙА

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:

Пациенти с отличен отговор към първоначалната терапия: Не се установяват клинични, биохимични (дефинирани като $Tg/LT4 < 0.2$ ng/ml и $sTg < 1$ ng/ml при негативни TgAb) и структурни данни за заболяването. Отличният отговор към терапията се постига при 86–91% от нискорисковите пациенти, 57–63% от пациентите с междинен риск и при 14–16% от тези с висок риск (класифицирани по критериите на ATA, 2015 г. Няколко ретроспективни проучвания сочат, че рискът за рецидив в групата на отличния отговор е 1–4%. Преоцененият риск за рецидив в хода на проследяването има важно клинично значение. Пациентите в междинната рискова група, които покажат отличен отговор към проведената терапия, имат многократно по-нисък риск за рецидив в сравнение с първоначално изчисления.

Пациенти с биохимично непълен отговор към първоначалната терапия: Тиреоглобулин извън нормата или покачващи се TgAb без структурни данни за

персистиране/рецидив на заболяването. Биохимично непълен отговор към първоначалната терапия се дефинира при следните стойности на Tg: на 6-ия месец след РЙА Tg/LT4 > 5 ng/ml, 1 година след РЙА Tg/LT4 > 1 ng/ml и 1 година след РЙА sTg > 10 ng/ml. Нивото на Tg зависи от TSH, от обема на остатъчен нормален тиреоиден паренхим, от обема на остатъчния тумор и от периода, изминал след провеждането на РЙА. Обикновено Tg и TgAb намаляват с увеличаване на времето, изминало от първоначалната терапия. При малък процент от пациентите с биохимично непълен отговор се наблюдава нарастване на Tg/LT4 с времето. Стойността на Tg, определяща биохимично непълен отговор при пациенти с лобектомия или тиреоидектомия без РЙА, е неясна. Американската тиреоидна асоциация счита, че проучванията в областта са малко и отбелязва необходимостта от нови изследвания, разглеждащи въпроса. Биохимично непълният отговор към първоначалната терапия се регистрира при 11–19% от нискорисковите пациенти, 21–22% от пациентите с междинен риск и 16–18% от високорисковите. Пациентите с биохимично непълен отговор имат много добра клинична перспектива – 56–68% от тях впоследствие нямат нито структурни, нито биохимични белези на заболяването, 19–27% продължават да са с повишени нива на Tg без суспектна образна находка и само 8–17% развиват структурен рецидив в период на 5–10-годишно наблюдение. В тази група не се установяват смъртни случаи, свързани с ДТК.

Пациенти със структурно непълен отговор към първоначалната терапия: Данни за персистиращи или новодиагностицирани локо-регионални или далечни метастази. Структурно непълен отговор се установява при 2–6% от нискорисковите пациенти, 19–28% от пациентите с междинен риск и 67–75% от тези с висок риск. Пациентите със структурно непълен отговор имат най-висока карцином-свързана смъртност – 11% при локо-регионални метастази и 57% при далечни.

Пациенти с недетерминиран отговор към първоначалната терапия: Биохимичните и структурните данни не могат категорично да определят отговора на пациента към лечението. В тази група попадат пациенти със слабо натрупване на I31I в тиреоидното ложе, с некръвоснабдени възли < 1 cm в ложето на жлезата и атипични щийни ЛВ, които не са биопсирани. Включват се още пациенти с Tg/LT4 между 0.2–1 ng/ml, sTg между 1–10 ng/ml, пациенти със стабилни или намаляващи нива на TgAb без структурни данни за заболяването. Недетерминиран отговор се установява при 12–29% от нискорисковите пациенти, 8–23% от пациентите с междинен риск и 0–4% от тези с висок риск. При около 15–20% от всички пациенти с недетерминиран отговор се диагностицира структурен рецидив за 10-годишен период на наблюдение. В останалите случаи пациентите или остават в групата на недетерминирания отговор, или преминават в групата на отлични отговор, като образните находки с неясен характер изчезват при последващото проследяване.

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

Особености при лечението и проследяването на МТК:

А. Хирургично лечение:

- тиреоидектомия с щателна лимфна дисекция
- при локорегионален рецидив

Б. Лечение с тирозин киназни инхибитори (Vandetanib, Cabozantinib)

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

В. Заместително лечение с LT4

Особености при проследяването на МТК:

А. Изследване на калцитонин

- предоперативно
- 3 мес. след тиреоидектомия
- на 6 мес. 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 LT4

В. Изследване на СЕА – при възможност

Г. Генетично изследване на RET-протоонкогена – при клинична суспекция за фамилен МТК или за МЕН тип 2

Д. Изследване в насока MEN2 - съпътстващ първичен хиперпаратиреоидизъм и феохромоцитом

Е. Образни изследвания

- СТ
- MRI
- PET-CT с FDG, с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE или с ⁶⁸Ga-DOTA-TOC
- Ostreoscan с радиофармацевтик, аналог на соматостатиновите рецептори

Библиография

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 (eighth 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.

Авторски колектив

проф. Русанка Ковачева, дм

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет София

проф. Кирил Христозов, дм

Клиника по ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

доц. Александър Шинков, дм

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет София

проф. Мира Сидерова, дм

Клиника по ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

д-р Мария Стойнова, дм

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет София

д-р Инна Димитрова, дм

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет София

д-р Радина Димитрова, дм

Клиника по ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

д-р Сави Шишков, дм

Клиника по ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

д-р Ива Иванова

Клиника по ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна