



# ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## ENDOCRINE DISEASES

### Редакционна колегия

*Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор*

*Проф. д-р Це. Танкова, дмн*

*Доц. д-р И. Цинликов, дм*

*Доц. д-р К. Тодорова, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати  
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

---

*Списанието се обработва в БД*  
**БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА**

---

Ендокр. забол.
----------------

Endokr. zabol.
----------------

**Год. XLIX**

**2020**

**Брой 1**

## МОЖЕ ЛИ ДА БЪДЕ ИЗЛЕКУВАНА БОЛЕСТТА НА ГРЕЙВС?

Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? Endocrinol Metab, 2019, 34:29-38;  
<https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.29>.

Може ли да бъде излекувана базедовата болест (болестта на Грейвс)? Това е въпросът, от който се вълнуват най-много пациентите с базедова болест. Отговорът зависи до голяма степен от това какво се има предвид под „излекуване“. Ако се очаква премахване на хипертиреоидното състояние, като се заменя с хипотиреоидно, чрез оперативно лечение или лечебна доза радиоактивен йод  $I^{131}$ , то значи всички пациенти с базедова болест (ББ) могат да бъдат излекувани. Ако се използва друго определение за излекуване – състоянието на стабилна еутиреоидна функция, с нормални ТСХ,  $fT_3$  и  $fT_4$ , без да се налага прием на антитиреоидни медикаменти, то само 27% от всички пациенти с ББ могат да бъдат „излекувани“. Ако към това определение се добави и негативизиране на TRAb, то процентът ще е още по-нисък. Оперативното лечение и радиойодтерапията трудно биха завършили с подобно „излекуване“, тъй като тяхната цел, описана точно така и в препоръките за добра клинична практика, е предизвикването на траен хипотиреоидизъм. Спирането на антитиреоидните медикаменти води до рецидив на ББ при 50% от пациентите в следващите 4 години. Дали конкретният пациент, дошъл в кабинета, ще попадне сред тези 50%, или не, донякъде може да се предскаже – млади пациенти под 40-годишна възраст с много голям обем на щитовидната жлеза, много висок титър на ТСХ-рецепторните антитела при доказване на заболяването (TRAb) и  $fT_4 > 40$  pmol/l почти сигурно ще се сблъскат с рецидив на заболяването след спиране на антитиреоидните медикаменти (предсказваща скала GREAT). При проследяване на пациенти с ББ, лекувани с антитиреоидни медикаменти, след 20-годишно проследяване, 62% развиват рецидив на хипертиреоидизма, 8% – субклиничен хипотиреоидизъм, 3% – явен хипотиреоидизъм, свързан с наличието на ТРО антитела и ТСХ-рецепторни блокиращи антитела, циркулиращи заедно със стимулиращите; а 27% постигат трайна ремисия на болестта.

Честотата на ББ в общата популация е 1-1,5%. Заболяемостта е 20-30 нови случая на 100 000

души годишно. Приблизително 3% от жените и 0,5% от мъжете в общата популация страдат от ББ. Хипертиреоидизмът е най-честият фенотип на болестта – много по-редки са тиреоид-асоцираната офталмопатия и асоцираната с болестта на Грейвс дермопатия (локален микседем).

Какъв е естественият ход на ББ? Отговорът на този въпрос не е напълно ясен. Лечение с антитиреоидни медикаменти и радиойодтерапия се прилага още от времето на Втората световна война, а тиреоидектомията се извършва успешно още преди това. Не би било етично пациентите да бъдат нарочно оставяни без лечение, за да се изясни въпросът какво би станало в тези случаи, така че още от първата половина на 20-и век ББ се лекува. Все пак, преди да бъдат утвърдени тези лечебни методи, има данни от по-стари литературни източници за естествения ход на ББ. При 60-70% от случаите тя има хронично-рецидивираещ ход, с редуване на хипер- и еутиреоидизъм. Малък брой пациенти, около 30-40% от всички, ще имат само един епизод на хипертиреоидизъм. При малка част от пациентите, **не повече от 10% от всички случаи, ББ има прогресиращ ход и хипертиреоидизмът никога не преминава в еутиреоидизъм.** Това са и пациентите, при които заболяването може да завърши фатално, ако не се лекува.

Ходът на ББ може да се повлияе чрез лечение с антитиреоидни медикаменти, тиреоидектомия или радиойодтерапия. Но дали тези лечебни мерки променят естествения ход на болестта?

### ТИРЕОИДЕКТОМИЯ

Ако за лечение на ББ се избере тиреоидектомия, тя трябва да бъде **тотална**. При тоталната тиреоидектомия рискът от рецидив е 0%, при субтоталната 8% ще имат рецидив или персистиращ хипертиреоидизъм, ако бъдат проследени до 5 години след операцията. Циркулиращите титри на TRAb/TRAб рязко намаляват през 9-те месеца след тоталната тиреоидектомия, но са все още измерими при 18% от пациентите до 3 години след

операцията. Така тиреоидектомията може да излекува хипертиреозидизма, като се създаде ново състояние, налагащо проследяване – хипотиреоидизъм. Тогава възниква следващият въпрос: „Може ли да се извърши субтотална тиреоидектомия, която да завърши с еутиреоидно състояние за пациента?“. В едно проучване сред 415 последователно включени пациенти с ББ се прилага субтотална тиреоидектомия – билатерална субтотална лобектомия (385 пациенти), или процедурата по Dunhill, при която се премахват изцяло единият лоб, истмусът и частично – контралатералният лоб (57 пациенти). След 6-годишно проследяване 29% от пациентите са имали персистиращо заболяване или рецидив на хипертиреозидизма. Хипотиреоидизъм настъпил при 50% от пациентите. Само 19% били трайно еутиреоидни след операцията и този процент не е зависил от големината на тиреоидния остатък. Така отпада схващането, възприемано в миналото, да се изчислява каква да е големината на тиреоидния остатък, съобразно титъра на ТРО антителата – 3 cm<sup>3</sup> при нисък титър, 5 cm<sup>3</sup> при висок титър на ТРО антителата (тъй като високият титър повишава риска от хипотиреоидизъм). В проучването средното тегло на тиреоидния остатък е било около 5,1 g. Тъй като на повечето пациенти от проучването е извършена билатерална лобектомия, при която се оставят 4-5 g тъкан, заключенията за *процент на постигналите еутиреоидизъм следва да се тълкуват за този вид операция*. И така, субтоталната тиреоидектомия не е добра възможност при лечението на ББ, защото честотата на рецидивите е голяма, а на постоперативния еутиреоидизъм – ниска.

## РАДИОЙОДТЕРАПИЯ

В препоръките на Американската тиреоидна асоциация се подчертава, че целта на радиойодтерапията е да се контролира хипертиреозидизмът, като се предизвика хипотиреоидно състояние, точно както и в случаите на тиреоидектомия. Радиойодтерапията е много ефективна, стига да се приложи достатъчно количество I<sup>131</sup>. Има два прости подхода: 1) да се приложи фиксирана доза I<sup>131</sup> – еднаква за всички; 2) да се изчисли дозата според обема на щитовидната жлеза и % на радиойодкаптация при сцинтиграфията. **Няма формула за изчисление на дозата I<sup>131</sup>, при която да може да се гарантира трайно еутиреоидно състояние след това.** Така, повечето центрове просто прилагат фиксирани дози I<sup>131</sup> (примерно 185, 370 или 555 MBq).

В едно скорошно проучване е приложена аблативна доза радиоактивен йод (400 MBq) на 576 пациенти с ББ и те са проследени 1 година по-късно (*обичайното време, което се изчаква след процедурата, за да се заключи дали е била успешна*). След 1 година 17% все още били хипертиреоидни, 77% развили хипотиреоидизъм и 6% били еутиреоидни. По време на 80-месечното проследяване някои пациенти получили втора, а други – и трета лечебна доза радиоактивен йод. Въпреки това 3,2% все още били хипертиреоидни, 86,4% – били с траен хипотиреоидизъм, а 3,3% – еутиреоидни. **Вероятността за персистиращ хипертиреоидизъм след радиойодтерапия е по-голяма, ако: 1) fT<sub>4</sub> при поставяне на диагнозата е много висок; 2) TRAb при поставяне на диагнозата е много висок; 3) ако след радиойодтерапията са прилагани тиреостатици.** След радиойодтерапия честотата на новопоявила се тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО), е 7,3%. **Най-вероятната причина за ТАО е внезапното повишаване титъра на TRAb през първите 6 месеца след радиойодтерапията, което се последва от бавен и постепен спад. 3 години по-късно TRAb са позитивни при 60% от пациентите.**

Влошаването на ТАО или възникването на ТАО след радиойодтерапия е по-често, отколкото след лечение с антитиреоидни медикаменти – 38% срещу 19% (обективизирано в две рандомизирани клинични проучвания). В тези проучвания 95% от пациентите развиват хипотиреоидизъм след радиойодлечението и нито един пациент – спонтанен еутиреоидизъм. Може да се заключи, че радиойодтерапията е ефективен начин за овладяване на хипертиреоидното състояние, но за сметка на по-високия риск от поява или влошаване на ТАО и с ясното съзнание, че се предизвиква трайно хипотиреоидно състояние, което налага доживотно проследяване.

**Определението за ремисия на ББ е: „нормални ТСХ, fT<sub>4</sub> и fT<sub>3</sub> повече от 1 година без лечение“.**

В едно австралийско проучване определението за ремисия след радиойодтерапия е: „еутиреоидизъм или хипотиреоидизъм 12 месеца след единична лечебна доза радиоактивен йод“. В проучването 79% от пациентите отговарят на това определение и се смятат за излекувани.

Радиойодтерапията цели предизвикване на хипотиреоидизъм, който налага доживотно заместително лечение с левотироксин. Така възниква следващият въпрос: „Има ли такава доза радиоактивен йод, при която пациентите да останат по-дълго време в еутиреоидно състояние?“

Опитите да се намери такава доза  $I^{131}$ , при която хипотиреоидизмът да се появи отложено във времето и пациентът да прекара повече години в еутиреоидно състояние, завършват с частичен успех – в едно проучване 26% от пациентите остават еутиреоидни, като им е приложена много по-ниска от стандартната лечебна доза радиоактивен йод.

В друго проучване в Китай авторите разработват алгоритъм, при който добавят допълнителни точки при пациенти с по-плътна структура на щитовидната жлеза, по-дълго провеждано лечение, по-млада възраст и т.н. За всеки 2 допълнителни точки, добавяли 0,37 MBq/g към първоначалната фиксирана доза. Пациентите са разделени в пет групи и им се прилагат пет различни фиксирани дози йод. При повишен клиничен риск обаче, дозата се повишава. Например в група 3 пациенти с 0 клинични точки получили 1,85 MBq/g тъкан, а при 12 точки – 4,07 MBq/g. Дванадесет години по-късно най-голям брой пациенти били еутиреоидни след прилагане на  $261 \pm 162$  MBq/g (група 3).

#### АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

В Европа и Япония тиреостатичните медикаменти винаги са били предпочитан първи избор на лечение. До скоро в САЩ радиоiodтерапията беше предпочитан лечебен метод. Това драстично се промени през последните години, вероятно поради данните, че радиоiodтерапията повишава риска от развитие или влошаване на ТАО. Дали има и друга причина за тази промяна в предпочитанията на американските лекари? Например по-голямата вероятност за „излекуване“ при прилагане на антитиреоидни медикаменти (АТМ)?

Преди да се започне лечението с АТМ, може до голяма степен да се предскаже дали то ще завърши с излекуване, или с рецидив. Ако вероятността за постигане на ремисия на заболяването е ниска, то може би тоталната тиреоидектомия или радиоiodтерапията са по-подходящи лечебни подходи при тези пациенти. **Голяма вероятност за рецидив след лечение с АТМ има при млада възраст (< 40 години) на пациента, мъжки пол, ако е пушач, при клинични и лабораторни данни за тежък хипертиреоидизъм, голяма гуша, наличие на ТАО, висок TRAb при поставяне на диагнозата.**

Все пак предиктивната стойност на всеки един от тези показатели е твърде ниска, за да се направи категорично заключение, че лечението с АТМ няма да бъде ефективно при даден пациент. Опит за изготвяне на такъв предсказващ алгоритъм е оценъчната система GREAT (Gra-

ves'Recurrent Events After Therapy). С нея може да се оцени рискът от поява на рецидив след 18-месечно лечение с АТМ.

Резултатът по GREAT се формира на базата на следните 4 критерия: 1) възраст над или под 40 год. (0 т., 1 т.); 2) серумно ниво на  $fT_4$  под или  $\geq 40$  pmol/l (0 т., 1 т.); 3) серумно ниво на TRAb (ТВІІ, или по-добре още по-специфичните TSH-R-стимулиращи антитела) – < 6-0 т., 6-19, 9-1 т.;  $\geq 20$ -2 т.; 4) размер на гушата – степени 0-1 – 0 т.; степени 2-3 – 2 т.

**При резултатът по GREAT 0-1 точки – пациентът попада в клас I – риск от рецидив 16%; GREAT 2-3 точки – клас II – риск от рецидив 44%; GREAT 4-6 точки – клас III – риск от рецидив 68%.**

Ако към тези клинични и лабораторни данни се добави и информация за носителство на порисков хаплотип (след генотипизиране), допълнително се повишава чувствителността на тази предсказваща система. Например, ако пациентът попадне в клас 1, той ще има 84% шанс да се излекува след 18-месечно тиреостатично лечение. Ако попадне в клас 3, то може би е по-добре да се подготви за тотална тиреоидектомия или радиоiodаблация (отново с кратък лечебен курс АТМ), защото вероятността за постигане на ремисия след лечение с АТМ е само 32%; ако пациентът попадне в клас 2, шансовете за ремисия и рецидив са горе-долу еднакви и тогава добавянето на информация за подлежащия генетичен фон (генотипизиране) би променило подхода при 38%, защото носителството на някои хаплотипове подобрява прогнозата.

#### ПЪРВИ КУРС С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

След първия курс лечение с АТМ около 50% (30-70%) от пациентите постигат ремисия на ББ. **Този процент не е зависим от продължителността на лечението и малко се променя, след като измине оптималният 12-18-месечен период.** Освен че по-продължителният лечебен период (над 18 месеца) няма да повлияе значително честотата на постигнатите ремисии, те не се влияят и от избраната лечебна схема. Класическата схема с плавно титриране на тиреостатика до ниски поддържащи дози, сравнена със схемата „блокирай и замествай“, в която се приемат продължително време по-високи дози тиреостатик, с добавяне на левотироксин, са еднакво ефективни. Процентът на излекуване при двата подхода не се различава. Приемът на големи количества йод с диетата в районите с йодна достатъчност също

не повлиява процента на постигнатите ремисии. Така отпадат и ограниченията за прием на йод с храната или поне йодът в храната не може да бъде „обвинен“ за неуспеха на лечението.

Не е напълно ясно как АТМ предизвикват ремисия на ББ – техният директен ефект върху Т-лимфоцитите в тиреоидната жлеза вероятно представлява единия механизъм; постигането на еутиреоидно състояние обаче може би е условие-то или „фонът“, на който ефективно може да се въздейства на имунната система.

Опитите да се повиши процентът на постигнатите ремисии след тиреостатична терапия досега са се провалили. Например даването на левотироксин след завършване на тиреостатичната терапия, първоначално свързвано с по-трайни ремисии, по-късно е отхвърлено и сега такъв подход не се прилага. По подобен начин приемът на селен е повишил процента на ремисиите на ББ в едно пилотно проучване, но това е отхвърлено по-късно в плацебо-контролирано рандомизирано клинично проучване.

## ВТОРИ КУРС С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

Смята се, че ако след първия тиреостатичен курс, продължил 12-18 месеца, се получи рецидив на ББ, втори курс с АТМ едва ли ще бъде ефективен. Тогава се пристъпва към тотална тиреоидектомия или аблативно лечение с радиоактивен йод. Въпреки това в последните европейски и американски препоръки се споменава възможността за втори курс с тиреостатични медикаменти. В едно проучване в Китай вторият курс е продължил 15-20 месеца и е довел до ремисия на ББ при 76% от пациентите, проследени след това за период от 4 години. В корейско проучване се съобщават сходни резултати, като пациентите са проследени за период от 10 години. На 10-ата година от проследяването 34% са постигнали ремисия след единствен курс с АТМ, 25% – след втори курс, а предприемането на трети и четвърти курс с АТМ е свързано с много по-малък процент на ремисиите (17% и 13%, съответно).

## ДЪЛГОСРОЧНО ЛЕЧЕНИЕ С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

**Ако в края на 12-18-месечния курс с тиреостатици ТВII (TRAb) са се негативизирали, е разумно лечението постепенно да се спре, тъй като шансът пациентът да е постигнал ремисия на болестта е висок.** Шансът за ремисия е многократно по-нисък, ако в края на терапевтич-

ния курс с тиреостатици титърът на TRAb е все още висок.

Така, титърът на TRAb може да ни послужи като ориентир и в началото, и в края на лечението с тиреостатици. Високият титър предопределя нуждата от друг вид лечение в даден отдалечен момент. Някои наричат „персистиращ хипертиреоидизъм“ и състоянието на постигнат еутиреоидизъм, но съчетан с все още висок титър на TRAb. Това рефлектира и в мнението на автора, че **щом TRAb са позитивни, заболяването не може да се счита за „излекувано“**. Погледнато от неговата гледна точка, много малко пациенти реално могат да постигнат излекуване на ББ.

**Според настоящите препоръки за добра клинична практика при висок титър на TRAb в края на 18-месечния курс може да се опита продължаване на лечението с тиреостатици за още 12 месеца или за по-дълги периоди, като се прилагат ниски дози АТМ (най-често метимазол).** Тази стратегия е приложима, освен в общия случай, при една специална субпопулация пациенти – тези, които имат едновременно ББ и ТАО. В едно датско проучване пациентите са лекувани средно 3,5 години, след което са проследени за 5 години – рецидив на ББ имали 37% от пациентите, но той лесно се овладял с лечебна доза радиоактивен йод, като това не довело до обостряне на ТАО. В друго проучване пациенти със съпътстваща тежка форма на ТАО са лекувани продължително с ниска доза тиреостатици (метимазол, метизол 5 mg дневно; в по-редки случаи – пропицил, пропицил 200 mg дневно) за период от 6,7 години. Близко 90% са били еутиреоидни в края на периода, 10% са имали обостряне при намаляване на дозата на тиреостатика. При повечето пациенти титърът на TRAb постепенно се негативизирал. Единственият страничен ефект на толкова дълго продължилата терапия е васкулит, изявил се при 48-годишна жена, лекувана 6 години с пропицил.

*Излекуването на ББ зависи значително от това дали пациентът е пушач.*

Каква е дългосрочната прогноза след първоначално постигната ремисия на ББ след проведено тиреостатично лечение? Дали пациентите ще останат завинаги в стабилна ремисия, не е така добре проучено. За отговор на този въпрос авторът се допитва до по-стари литературни източници – в тези проучвания обаче са използвани пониско чувствителни лабораторни методи. Като се обобщят данните от няколко налични публикации (1977-1986 год.), **10 години след приключване на лечението с АТМ приблизително 60% от пациентите ще бъдат в стабилно еутиреоидно състояние, 16% ще са със субклиничен**

**хипертиреозидизъм, 18% – със субклиничен хипотиреозидизъм и 6% – с явен хипотиреозидизъм.** В едно от проучванията е налична и хистологична оценка на щитовидната жлеза при 8 от проследените еутиреозидни пациенти, постигнали дългострайна ремисия на ББ – при 6 пациенти се намират хистологични данни за лимфоцитарен тиреозидит на Хашимото и при нито един не се намира дифузна епителна хиперплазия, типична за ББ. В същото проучване ТРО антителата са измерени при 22 пациенти в края на лечението с тиреостатици и 10 години по-късно. Изненадващо, ТРО антителата били позитивни при 59% в края на лечението и при 91% – 10 години по-късно! В друго проучване са изследвани тиреозидните маркери при 22 пациенти, които след провеждане на тиреостатично лечение на ББ постигат трайна ремисия, а по-късно преминават в хипотиреозидно състояние през 10-годишния период на проследяване. Хистологичната верификация свидетелства за лимфоцитарен тиреозидит на Хашимото в част от случаите. При всички пациенти ТРО антителата били позитивни, ТСХ-Рец, блокиращите антитела били положителни при 33%, а ТСХ-Рец, стимулиращите антитела – при 66% от пациентите с хипотиреозидизъм. Счита се, че **позитивните ТРО антитела са свързани с изявата на явен хипотиреозидизъм по-късно през живота на пациентите с ББ.** Това не е изненадващо, тъй като ТРО антителата отдавна са известен рисков фактор за изява на автоимунен хипотиреозидизъм. От друга страна, **изглежда високият титър на ТРО антителата предпазва пациентите с ББ от рецидиви на ББ.**

В проучване 117 пациенти с ББ са разделени в три групи – с негативни ТАТ и ТРО антитела; с негативни ТАТ и с положителни ТРО антитела и трета група – с положителни ТАТ и ТРО антитела. Пациентите са лекувани с тиреостатици 2 години и са проследени след това 2,5 години. Честотата на рецидивите в трите групи била съответно 39%, 27% и 11%. Така, ТРО антителата от една страна наклоняват везните в полза на по-малко рецидиви на ББ, от друга страна, предсказват появата на хипотиреозидизъм по-късно след излекуване на хипертиреозидизма. Други автори обаче не потвърждават тази закономерност.

Дори и след дългогодишна тиреостатична терапия, надхвърляща в пъти препоръчителния период от 18-30 месеца, много от пациентите няма да бъдат напълно излекувани, ако отчетем факта,

че при 40% все още ще циркулират тиреозидни антитела. 16% от постигналите ремисия ще бъдат със субклиничен хипертиреозидизъм, най-вероятно дължащ се на все още високия титър на ТСХ-Рец, стимулиращите антитела. При 24% ще се наблюдава преход към явен или субклиничен хипотиреозидизъм, вероятно поради високия титър на ТРО антитела или поради едновременното циркулиране на блокиращи и стимулиращи ТРАб. Интересно е как стимулиращите и инхибиращите антитела повлияват имунния отговор. Ремисията на ББ се предхожда от негативиране на ТРАб. А дали повишаването на ТСХ-Рец, инхибиращите антитела също води до ремисия? Може ли хипотиреозидизмът, причинен от тези антитела, отново да се нарича базедова болест? Възможно ли е пациентите, позитивни едновременно за ТСХ-стимулиращи антитела (ТРАб) и за ТРО антитела едновременно да имат две автоимунни заболявания – ББ и тиреозидит на Хашимото? Или те принадлежат на една и съща нозологична единица, наречена просто автоимунно тиреозидно заболяване?

Дали ББ може да бъде излекувана, това зависи от определението за излекуване. Ако целта на лечението е премахване на хипертиреозидното състояние, като се замени с хипотиреозидно, каквото е и определението на водещите организации по света, то почти всички пациенти могат да бъдат излекувани чрез тотална тиреозидектомия, радиоаблация или тиреостатични медикаменти. Ако „излекуване“ означава „restitution ad integrum“, т.е. без лечение пациентът да е еутиреозиден, с негативни антитела и структурата на жлезата да е като при здрав човек, това би могло да се постигне само при много малко пациенти с ББ и то само чрез продължително лечение с антитиреозидни медикаменти. Средно при 50% от засегнатите ще имат рецидив в рамките на 4 години от спиране на лечението. Въпреки че прогнозата е отлична след тези 4 години, има и случаи на късни рецидиви. В крайна сметка 30% ще бъдат в трайно еутиреозидно състояние дори на 10-ата година след лечението, а 10-15% ще бъдат в хипотиреозидно състояние, налагащо лечение с левотироксин, защото природата на тяхното автоимунно тиреозидно заболяване просто е била такава.

*Съкращения:*

ТРАб = ТСХ-рецепторни антитела (без разлика дали са стимулиращи или потискащи).

*М. Боянова*