

## ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОЗА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

**К. Икономова**

*Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III”  
– София*

**Резюме.** В ендокринната практика заболяванията на щитовидната жлеза са на второ място по честота след диабета. Патологичните процеси могат да засегнат както структурата, така и функцията на жлезата. Заболяванията имат пъстра клинична картина поради факта, че тиреоидните хормони регулират метаболизма на всички клетки в организма. Основно заболяванията на щитовидната жлеза включват хипер- и хипотиреоидизъм, гуша, аденом и карцином на щитовидната жлеза. В патогенезата им участват генетични фактори, автоимунни механизми, както и фактори на околната среда. Физиологичните промени – пубертет, бременност, лактация, напреднала възраст, също оказват влияние върху тиреоидната патология. Лабораторните методи, измерващи концентрацията на тиреоидните хормони, както и антителата срещу определени структури на щитовидната жлеза (тиреопероксидаза – anti-TPO, тиреоглобулин – anti-Tg, рецептори за TSH – TRAb), са индиректни показатели за метаболитната активност на щитовидната жлеза. Съвременните разбирания за правилна интерпретация на тиреоидната функция се базират на FT4/TSH диагностична стратегия. Независимо от съвременните методологични постижения, употребяваните понастоящем тиреоидни тестове са със значителни различия и притежават някои недостатъци. Необходима е непрекъснатата колаборация между лабораторните специалисти и клиницистите с цел подобряване на диагностиката, мониторирането и лечението на тиреоидните заболявания.

**Ключови думи:** щитовидна жлеза, лабораторни изследвания, физиологични и патологични отклонения

## LABORATORY DIAGNOSIS OF THYROID GLAND DISEASES

*K. Ikonomova*

*National Multiprofile Transport Hospital "Tzar Boris III" – Sofia*

**Summary.** In endocrine practice thyroid diseases occupy second place after diabetes. The structure as well as the function of the gland can be damaged by pathological processes. The clinical manifestation of thyroid diseases is highly variable, due to the fact that thyroid hormones regulate all body cell metabolism. The main thyroid disturbances include hypo- and hyperthyroidism, goiter, adenomas and carcinomas. Genetic predisposition, autoimmune mechanisms and environmental factors take part in the pathogenesis of thyroid disorders. Physiological conditions – puberty, lactation, and older age also have influence on thyroid pathology. Laboratory methods used for measuring the concentration of thyroid hormones and thyroid autoantibodies (anti-TPO, anti-Tg, anti-TSH receptor) are indirect indices of the metabolic activity of the thyroid gland. Current understanding of a good interpretation of the thyroid function is based on FT4/TSH diagnostic strategy. Beside modern methodological achievements, the various thyroid tests used nowadays differ to a considerable extent and have some shortcomings and limitations. Constant collaboration among laboratory specialists and clinicians is needed in order to achieve better diagnostics, monitoring and treatment of thyroid diseases.

**Key words:** *thyroid gland, laboratory examinations, physiological and pathological disorders*

### **Въведение**

В България 3,8 млн. от населението живеят в райони с йоден дефицит. Установено е, че при 12,6% от българската популация се наблюдава увеличение на щитовидната жлеза (гуша). Повишено ниво на тиреоидните хормони (хипертиреозидизъм) се установява при 1,1% от населението. Хипотиреозидизъм (субклиничен и проявен) се наблюдава при 5%, а при жени над 75 години – при 17,4%. Честотата на тиреоидния карцином е 1% от всички онкологично болни. В ендокринната патология заболяванията на щитовидната жлеза са втори по честота след диабета [3].

### **Синтез на тиреоидни хормони**

Основните елементи в синтеза на тиреоидните хормони са йод, тиреоглобулин и ензимът тиреопероксидаза (ТРО). Процесът започва с транспортиране и натрупване на йод в щитовидната жлеза. Следва синтез на белтъка тиреоглобулин (Тg). С помощта на ензима

тиреопероксидаза йодът се включва в молекулата на тиреоглобулина (процес на органификация на йода), при което се образува тирозин. Последва купелуване (сдвояване) на тирозини до йодтирони (трийодтиронин и тетраiodтиронин – T3 и T4), които се излъчват в кръвообращението. Процесът се катализира от ТРО.

Главен регулатор в синтеза на щитовидните хормони е ТСХ (тиреостимулиращият хормон от хипофизата). ТСХ се свързва със съответния си рецептор върху клетките на жлезата и регулира продукцията на T3 и T4 (табл.1). Нивата на хипофизните и щитовидните хормони се регулират според принципа на обратната връзка – висок ТСХ, ниски T3 и T4 и обратно [45].

**Таблица 1. Физиологично действие на ТСХ**

<b>Бърз ефект</b>	<b>Бавен ефект</b>
Поемане на йода от тиреоцита Транскрипция на Tg и ТРО Йодиране и сдвояване на тирозини Секреция на тиреоидни хормони	Увеличава размера и кръвоснабдяването на жлезата

Щитовидната жлеза представлява склад за йод и тиреоидни хормони, които могат да задоволят нуждите на организма за срок от 2 месеца. В циркулацията се секретират повече тетраiodтиронин. T4 се приема за прохормон, тъй като е относително неактивна молекула, със сравнително по-дълъг полуживот. Свободните форми (FT3 и FT4) са отговорни за хормоналното действие. Транспортът на тиреоидните хормони в плазмата се осъществява от TBG (thyroxine-binding globulin) – 70%, и албумин – 30%. В плазмата съотношението T4:T3 е 20:1, като по този начин T4 играе роля на плазмено депо на тиреоидни хормони [44]. В тъканите активният хормон е T3. Тъканните ензими дейодинази превръщат T4 в T3. Физиологичният смисъл на тези превръщания се свързва с факта, че чрез T4 се изгражда фоновата активност, а T3 осигурява бърза адаптация към променящите се нужди [7]. В табл. 2 са представени механизмите, чрез които T3 осъществява физиологичните си ефекти в тъканите.

При патологични процеси в щитовидната жлеза се засягат основни елементи, свързани със синтеза на щитовидните хормони. Йодът потенцира развитието на автоимунни процеси в жлезата-

та. Тиреоглобулинът и тиреопероксидазата играят роля на автоантигени. Към тях се образуват автоантитела – към тиреоглобулина (ТАТ, anti-TG) и към тиреопероксидазата (МАТ, anti-TPO), които атакуват структурите на жлезата.

**Таблица 2. Физиологично действие на Т3 в тъканите**

Място на действие	Вътреклетъчни ефекти	Физиологичен резултат
<b>Клетъчна мембрана</b>	Стимулира Na/K АТР помпа.	Увеличено изискване на метаболити (глюкоза).
<b>Митохондрии</b>	Стимулира растежа и репликацията Покачва базалната метаболитна скорост.	Увеличена продукция на топлина, увеличена кислородна консумация и сърдечна честота.
<b>Ядро</b>	Увеличена експресия на ензими, необходими за производство на енергия.	Увеличена липолиза, гликолиза и гликонеогенеза. Увеличено серумно ниво на метаболити.
<b>Фетални клетки</b>	Важно значение за делението и зреенето на клетката.	От решаващо значение за развитието на ЦНС и скелета на фетуса.

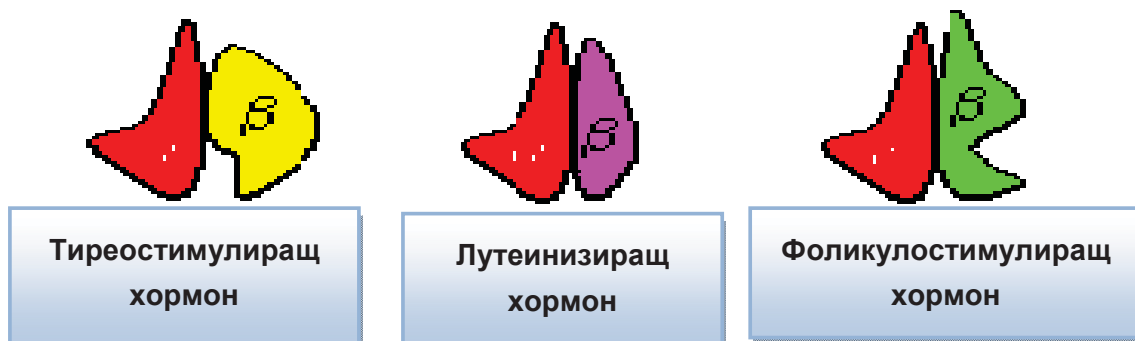
Рецепторът за ТСХ също играе роля на автоантиген. Към него могат да се образуват тиреорецепторни антитела (TRAb, TRAK). Тиреорецепторните антитела най-често имат стимулиращо действие върху продукцията на щитовидни хормони [8].

### **Лабораторна диагностика на заболяванията на щитовидната жлеза**

Лабораторната диагностика е насочена в две направления. Най-напред трябва да се изясни дали пациентът е хипо-, еу- или хипертиреоиден. Оптималният подход е т.нар. ТСХ/FT4 диагностична стратегия [2]. Следващият етап е определяне на етиологията на процеса, отговорен за тиреоидната дисфункция – възпалителен, аутоимунен, неопластичен и пр. При изследване на тиреоидните хормони не са наблюдавани полови различия. Референтните стойности са еднакви за мъже и за жени [34]. Чрез ТСХ/FT4 диагностичния подход се преценява дали пациентът е с намалена, нормална или повишена функция на жлезата. Оптималният тест включва определяне на нивото на ТСХ в плазмата, тъй като съществува нега-

тивна обратна връзка между ТСХ и Т3 и Т4. Между серумното ниво на ТСХ и FT4 съществува логаритмична линейна зависимост – минимална промяна на серумния FT4 води до многократно по-големи промени в освобождавания от хипофизата ТСХ. Например двукратно намаление на FT4 води до стократно повишение на ТСХ. Счита се, че преданалитичните фактори не оказват влияние върху съотношението ТСХ/FT4. Тези наблюдения позволяват на лекуващия лекар да диагностицира и да мониторира тиреоидната функция по серумното ниво на ТСХ [33, 41, 42].

Основно изискване към методите за определяне на ТСХ е да притежават висока чувствителност. Те трябва да разграничават еутиреоидните концентрации (ТСХ – 0,3-4,0 mIU/l), да диференцират субклиничен хипертиреоидизъм (ТСХ – 0,3-0,1 mIU/l) и да отчитат силно потиснатите нива на ТСХ (ТСХ < 0,01 mIU/l). За повишаване на специфичността на изследването се прилагат ултрасензитивни имунологични методи, с използване на две или три моноклонални антитела. Антителата са насочени към различни епитопи на ТСХ, като се предпочитат насочените към бета-субединицата на хормона. Тя е специфична за ТСХ, докато алфа-субединицата е обща за ТСХ, ФСХ, ЛХ (фиг.1) [5, 17, 45, 46].



**Фиг. 1.** Структура на ТСХ, ЛХ и ФСХ. Алфа-субединица – обща за трите хормона, бета-субединица – специфична за всеки отделен хормон

Съществуват състояния, при които невинаги се наблюдава негативна обратна връзка между ТСХ и FT4. При медикаментозно лечение концентрацията на серумния ТСХ невинаги отразява нивото на моментния тиреоиден статус за разлика от FT4. При хипотиреоидизъм лечението с L-тироксин води до бавно пренагласяване и спадане на ТСХ секрецията спрямо нивото на FT4. В

тези случаи се препоръчва изследването за ТСХ да се извършва не по-рано от месец и половина след началото на терапията. При хипертиреозидизъм и лечение с тиреостатици ТСХ остава потиснат за дълъг период от време (до 6 месеца от началото на терапията). Болният е клинично еутиреоиден и FT4 е в норма, но ТСХ е нисък за продължителен период от време.

Състоянията, при които има несъответствие между TSH и FT4, са представени на таблица 3.

**Таблица 3. Състояния, при които има несъответствие между TSH и FT4. Причини за възникването им и коригиращи лабораторни процедури**

Лабораторна находка	Причина	Коригиращи действия
1	2	3
<b>FT4 (норма) ТСХ (увеличен)</b>	1. Нелекуван лек субклиничен хипотиреозидизъм. 2. Неадекватно лекуван с L-T4 хипотиреозидизъм.	1. Изследвай anti-TPO и повтори теста след 6 седмици. 2. Увеличи дозата на L-T4.
<b>FT4 (норма или намален) ТСХ (намален)</b>	1. Лек, субклиничен хипертиреозидизъм. 2. Предозиране на T3 препарати.	1. Автономно функционираща гуша. 2. Измери FT3, за да изключиш T3 токсикоза.
<b>FT4 (увеличен) ТСХ (норма)</b>	1. Често при лечение с L-T4. 2. Абнормно количество TBG и албумин. 3. Повлияване от антитела – антитиреоидни, НАМА*, ревматоиден фактор.	1. Коригирай лечението с L-T4. 2. Провери FT4 с друг метод. 3. Използвай физическа сепарация на антителата чрез диализа или ултрафилтрация.
<b>FT4 (намален) ТСХ (норма)</b>	1. Лекарства, свързващи серумните преносители на T4. 2. Бременност	1. Провери FT4 с друг метод, използващ минимално разреждане, и независим от албумина. 2. Използвай референтни граници на FT4 за бременност.
<b>ТСХ (увеличен) FT4 (норма)</b>	1. Първи 6-8 седмици след лечение с L-T4 при хипотиреозидизъм. 2. Наличие на НАМА или други интерференции.	1. Промени дозата на L-T4. Високият TSH персистира месеци след терапия на остър хипотиреозидизъм. 2. Изследвай TSH с друг метод.
<b>ТСХ (намален) FT4 (норма)</b>	1. Първи 2-3 месеца след лечение с тиреостатици на хипертиреозидизма. 2. Медикаменти – глюкокортикоиди, допамин.	1. Изследвай FT4 и FT3 при началното лечение на хипертиреозидизъм. TSH се нормализира 6-8 месеца след началото на терапията с тиреостатици.

1	2	3
ТСХ (норма или увеличен) FT4 (увеличен)	TSH-секретиращ хипофизен аденом	1. Провери TSH с друг метод. 2. Функционални тестове с TSH стимулация или супресорен тест с тиреоидни хормони. 3. Рентгеново изследване на хипофизата.
ТСХ (норма) FT4 (намален)	Централен хипотиреоидизъм	1. Намалена биоактивност на имунореактивния TSH. 2. Потърси други признаци на хипофизна недостатъчност. 3. Намален двукратно TRH отговор.

\*HAMA (human anti-mouse antibody) – антитела в човешкия серум, насочени срещу имуноглобулини на мишки. Те най-често са вследствие имунотерапия с антитела от миши произход. HAMA интерферира с антителата от реактива за определяне на хормона и компрометират лабораторния резултат

### Лабораторна диагноза на автоимунните заболявания на щитовидната жлеза

Установено е, че към повечето автоимунни заболявания има **генетична предиспозиция**. При автоимунните процеси на щитовидната жлеза се откриват отклонения в множество гени (табл. 4). С помощта на молекулярнобиологични методи се търсят промени в HLA гени, не-HLA гени, апоптозни гени и пр. [1].

Таблица 4. Автоимунни тиреоидни заболявания. Генетично предразположение

Групи гени	Гени, свързани с автоимунни тиреоидни заболявания
HLA гени	<b>Базедова болест</b> – В8/DR3 – 68% от пациентите <b>Риск за офталмопатия увеличен 2,5-3,3 пъти</b> – A1/DR5003 и В1/DQ0301 <b>Тиреоидит на Хашимото</b> В8/DR3 – протича с атрофия на жлезата В8/DR5 – протича със струма
Не-HLA гени – гени за цитокини и костимулиращи молекули	<b>AIRE (autoimmune regulator)</b> – предпазва от развитие на автоимунни процеси <b>CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)</b> – намалява имунната активация и не позволява свързактивация на имунния отговор
Апоптозни гени	<b>FAS/FAS L</b> <b>TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) DR4/DR5</b>
Автоантигени	Тиреопероксидаза Тиреоглобулин Рецептори за ТСХ

**Фактори на околната среда**, които могат да допринесат за развитието на автоимунни заболявания на щитовидната жлеза включват инфекции от различен характер. Стомашно-чревните инфекции с *Yersinia enterocolitica* могат да отключат автоимунен процес в щитовидната жлеза. Установено е, че бактерията *E. coli* притежава общи антигенни епитопи с ТСХ рецептора. Реакция, насочена към елиминиране на бактерия, може да доведе до автоимунна атака, насочена срещу щитовидната жлеза. Неконтролираната йодна профилактика с цел лечение на йоден недоимък, както и повишеното количество на йод в храната, могат да доведат до автоимунен процес в жлезата. Някои медикаменти като антиаритмичния препарат кордарон имат потенциала да отключат автоимунен процес. Стресът, както остър, така и хроничен, има доказан ефект за възникване на тиреоидна патология. Тютюнопушенето повишава риска от автоимунни тиреоидни заболявания с 50%. Факторите на околната среда – прекарани инфекции, лечение с йодни препарати, кордарон – трябва да се имат предвид при интерпретацията на лабораторните резултати [3, 22].

**Таблица 5. Показания за назначаване на изследване за антитиреоидни антитела**

Антитела	Показания за изследване
TRAb (ТРАК)	<p><b>Диагноза</b> базедова болест;</p> <p><b>Мониторирание на ефекта от лечението</b> с тиреостатици – 60% негативират TRAb след лечение;</p> <p><b>Оценка на риск от рецидив;</b></p> <p><b>Бременни</b> – при опасност от развитие на фетален хипертиреозидизъм.</p>
<p><b>Anti-TPO (МАТ)</b></p> <p>В проучването NHANES anti-TPO се установяват при 12% от здравите индивиди [41].</p> <p>В България anti-TPO се намират при 12-30% от популацията [1].</p>	<p><b>Диагноза</b> – тиреоидит на Хашимото;</p> <p><b>Оценка на риска</b> от развитие на автоимунно тиреоидно заболяване след лечение с литий, кордарон, интерферон, интерлевкин 2;</p> <p><b>Бременни</b> – Оценка на вероятността за успешна ин витро фертилизация. Оценка на опасността от развитие на фетален хипотиреоидизъм.</p>
<p><b>Anti-Tg (ТАТ)</b></p> <p>Установяват се при 10% от здравите [2].</p>	<p><b>Оценка на риск</b> от автоимунно тиреоидно заболяване в области с йоден дефицит и при пациенти с нодозни струми;</p> <p><b>Диагноза</b> тиреоиден карцином – в 20% от пациентите се отчитат anti-Tg(+).</p> <p><b>Прогноза</b> при лечение на тиреоиден карцином, след отстраняване на жлезата. ТАТ са показател за нововъзникнала тиреоидна тъкан. В случая играят роля на туморен маркер.</p>

Методите за определяне на тиреоидните автоантитела са качествени и количествени. Имунофлуоресцентните методи на срезове от щитовидна жлеза дават полуколичествена оценка, но поради своята висока чувствителност все още се използват за скринингови изследвания и ранна диагноза на автоимунните тиреоидни заболявания. Количествените имунохимични методи използват моноклонални антитела, насочени към различни епитопи на тиреопероксидазата, тиреоглобулина и ТСХ рецептора. В таблица 5 са представени някои показания за назначаване на изследване за антитиреоидни антитела.

### **Съчетание на автоимунни болести с тиреоидни антитела**

При **базедова болест** се наблюдават антитела срещу меланоцити. Един процент от болните с витилиго имат клинична изява и на базедова болест [24]. При пациентите с **тиреоидит на Хашимото** се откриват антитела срещу париеталните клетки на стомаха (60% от случаите) и интринзик фактора на стомаха. Често се откриват и антитела срещу структури на космените фоликули, които са причина за възникване на алопеция [22]. След установяване на **пернициозна анемия** при 50% от болните се откриват anti-TPO и anti-Tg [22]. У пациентите с диабет често се откриват anti-TPO и anti-Tg [14, 23]. При **уртикария** активно се търсят маркери за тиреоидна патология – щитовидни хормони, anti-TPO, anti-Tg. Повлияването на патологичния процес в жлезата води до облекчаване и изчезване на уртикарията.

В щитовидната жлеза се фокусират автоимунни процеси, обект на различни медицински специалности – дерматология, хематология, алергология. Познаването на автоимунните болести, съчетани с тиреоидни антитела, ще позволи коректно назначаване на лабораторни тестове за щитовидна патология [15, 24].

### **Хипертиреоидизъм**

Хипертиреоидизмът засяга по-често жени. Честотата му сред женската популация е 1/50, докато при мъжката е 1/250. Назначаването на лабораторни изследвания за тиреоидни хормони трябва да се прецизира, като се има предвид честотата на Т3 токсикозата, която е най-честа при токсичен аденом [17].

Лабораторните отклонения при пациенти с хипертиреоидизъм включват хематологични, биохимични и хормонални нарушения. В хематологичните изследвания се наблюдава релативна или абсолютна лимфоцитоза, често е налице еозинофилия. При по-леките форми на хипертиреоидизъм се открива вторична полицитемия, а при тежки форми – анемия. При жени съпътстващите отклонения в хипоталамо-хипофизно-гонадната ос се изразяват с повишаване на SHBG, LH, FSH, E2. Тези промени са честа причина за мено-, метрорагии и стерилитет. При мъже често се наблюдават завишени нива на тестостерона. Стига се да увеличена периферна ароматизация в мастната тъкан на андрогените до естрогени. Това води до развитие на гинекомастия, намалено либидо и потенция. Диабетогенното действие на тиреоидните хормони се свързва с хиперинсулинемия и инсулинова резистентност. Хипертиреоидизмът води до влошаване на съществуващ вече диабет [25].

След започване на лечение с тиреостатици концентрацията на ТСХ остава ниска (до 6 месеца от началото на терапията). Болният е клинично еутиреоиден и FT4 е в норма, но ТСХ още е нисък. Този факт трябва да се има предвид при лабораторния контрол на ефекта от лечението.

### **Хипотиреоидизъм**

Хипотиреоидизмът засяга по-често жените. Честотата му сред женската популация е 1/100, докато сред мъжката 1/500. Хипотиреоидизмът най-често настъпва бавно. Съществува дълъг период на т.нар субклиничен хипотиреоидизъм, при който се установяват завишени стойности на ТСХ, без промени в нивото на FT4 [39, 45, 46].

Лабораторните отклонения при пациенти с хипотиреоидизъм включват хематологични, биохимични и хормонални нарушения. В хематологичните изследвания се наблюдава анемия при 30-40% от пациентите. Биохимичните изследвания най-често разкриват дислипидемия, като е установена пряка връзка между хипотиреоидизма (даже субклиничен) и развитието на атеросклероза [12,18]. При някои пациенти с хипотиреоидизъм се наблюдава увеличение на плазмената креатинфосфокиназа (СРК), без наличие на сърдечни, мускулни или мозъчни заболявания. Хипотире-

оидизмът често се съчетава с хиперпролактинемия и увеличено ниво на естрогени и тестостерон. Тези хормонални отклонения са причина за мено-, метрорагии и стерилитет [8].

След започване на лечение с L-тироксин ТСХ продължително време остава висок. Препоръчва се изследването на ТСХ да се извършва не по-рано от месец и половина след началото на терапията.

## **Струма**

Струмата е състояние, при което има увеличение на размера на щитовидната жлеза. Еволюцията на увеличената щитовидна жлеза се свързва с развитие на възпаление, кръвоизливи, кистична трансформация, фиброза, калцификация, малигнизация [20, 30, 31]. Във функционално отношение гушата бива токсична (хипертиреоидна) и нетоксична (еутиреоидна или хипотиреоидна). Токсичната, хипертиреоидна гуша най-често се дължи на наличието на ТСХ-рецепторни антитела (TRAb) или на токсични възли в жлезата. Причините за нетоксичната гуша се свързват с ендемичен йоден дефицит, бременност (повишени изисквания от тиреоидни хормони), тиреоидити [3].

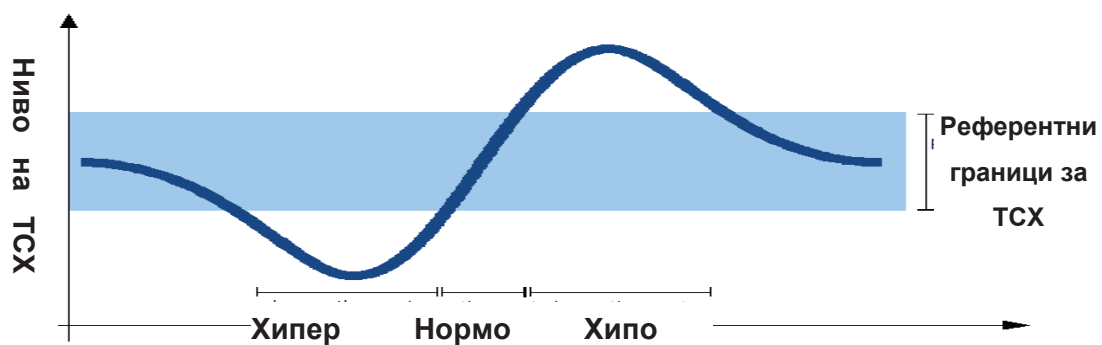
Лечението на струмата е медикаментозно и хирургично. След хирургична намеса се следи нивото на тиреоидните хормони, тъй като има риск от развитие на дълготраен хипотиреоидизъм. Поради опасност от засягане на паратиреоидните жлези и развитие на хипопаратиреоидизъм се следи и калциево-фосфорната обмяна. За медикаментозното лечение на токсичните гуши се използват препарати от групата на тионамидите (метизол, пробицил). Те имат способността да инхибират действието на тиреопероксидазата (ТРО) – ключов ензим в синтеза на тиреоидните хормони. Ефектът на тионамидите започва да се отчита след 4-6 седмици и това е периодът, през който може да се проведе лабораторен контрол на започнатото лечение. Следи се и броят на левкоцитите, тъй като тионамидите оказват токсично действие върху белите кръвни клетки [40].

## **Тиреоидити**

Тиреоидитите са заболявания, характеризиращи се с възпалителни промени в щитовидната жлеза. Те могат да бъдат: ин-

фекциозни – бактериални, микотични, вирусни (HIV), специфични (TBC); аутоимунни – тиреоидит на Хашимото, постпартален тиреоидит, тиреоидити при колагенози; ятрогенни – тиреоидити след лечение с интерферон, интерлевкин-2, тиреоидити, причинени от радиационно облъчване. В специална група са грануломатозният тиреоидит на Де Кервен и фиброзният тиреоидит на Ридел.

Лабораторната находка се влияе от хода на тиреоидита (фиг. 2). При деструкция на жлезата има разрушаване на паренхимата и нахлуване на голямо количество тиреоидни хормони в кръвообращението. Лабораторните данни показват наличие на хипертиреозидизъм. Следва еутиреозидна фаза, отразяваща затихване на възпалителния процес. Ако настъпи трайно увреждане в структурата на жлезата, се наблюдава картина на хипотиреоидизъм [38].



**Фиг. 2.** Отклонения на ТСХ в хода на тиреоидита – хипертиреозидизъм, еутиреозидно състояние, хипотиреоидизъм

Един от най-разпространените аутоимунни **тиреоидити е тиреоидитът на Хашимото**. В класическата си форма той протича със струма, повишени антитиреоидни антитела (anti-TPO и anti-TG) и последваща атрофия на жлезата.

Според степента на клинична изява и лабораторната находка тиреоидитът на Хашимото протича със следните промени:

*Еутиреозидизъм* – 30% от пациентите (ТСХ и FT4 в норма, увеличени anti-TPO и anti-Tg).

*Субклиничен хипотиреоидизъм* – 35% от пациентите (ТСХ – увеличен, FT4 – в норма, увеличени anti-TPO и anti-Tg). Всяка година 7% от пациентите в тази група преминават в състояние на хипотиреоидизъм.

*Хипотиреозидизъм* – 30% от пациентите (ТСХ – увеличен, FT4 – намален, увеличени anti-TPO и anti-Tg).

*Хашитоксикоза* – 5% (ТСХ – намален, FT4 – увеличен, увеличени anti-TPO и anti-Tg).

Еволюцията на тиреоидита на Хашимото може да се изяви както със спонтанна ремисия, така и с хипотиреозидизъм и атрофия на жлезата [1, 29].

### **Бременност и лабораторни отклонения в тиреоидната функция**

Бременността поставя големи изисквания към организма на майката. Поради нарасналите физиологични потребности се развива функционален хипертиреозидизъм, при който се отчитат повишени стойности на Т3 и Т4. За правилното функциониране на тиреоидната жлеза са необходими 200 µg йод и 50 µg селен на ден. Състоянието на хипотиреозидизъм у бременната води до по-голям риск за развиващия се фетус. Хипертиреозидизмът води до по-голям риск за майката – възможност за настъпване на спонтанен аборт и развитие на прееклампсия [4, 29]. Растящият фетус се влияе изключително много от постъпването на майчините тиреоидни хормони през плацентата. Тиреоидните хормони са от решаващо значение за развитието на нервната система на плода и са описани като „хормони на интелекта“. Деца, родени от майки с хипотиреозидизъм, по-често развиват кретенизъм (10%), хипотиреозидизъм (30%), гуша (50%). От особено значение е фактът, че антителата anti-TPO, anti-TG и TRAb са от клас IgG. Те свободно преминават през плацентата и водят до вроден хипо- или хипертиреозидизъм [6, 10].

При жени със стерилитет и аутоимунни заболявания при подготовка за ин витро фертилизация е необходимо да се изследват FT4, ТСХ, anti-TPO, anti-Tg, TRAb (TRAK). По време на бременност на жени с тиреоидна патология се препоръчва изследване на хормони и антитела на всеки триместър от бременността (фиг. 3). Целта е постигане на еутиреоидно състояние. Новородени от майки с тиреоидна патология се изследват и проследяват до 1 година след раждането.



**Фиг. 3.** Подход за лабораторен мониторинг по време на бременност при жени с тиреоидна патология

### **Напреднала възраст и лабораторни отклонения в тиреоидната функция**

С напредване на възрастта намалява продукцията на тиреоидни хормони, като при жени над 75 години честотата на хипотиреоидизма е 17% (ТСХ над 4,4-5 mIU/l). Тези възрастови промени трябва да се имат предвид в лабораторната интерпретация на резултатите при пациенти над 60-65 години. Това е възрастовата група, в която заболяемостта нараства, пациентите са с множество съпътстващи заболявания (хипертония, затлъстяване, диабет) и изясняването на етиологията на заболяванията често е затруднено [9, 28, 36].

При някои хоспитализирани пациенти с тежки нетиреоидни заболявания се наблюдава лекостепенна супресия на ТСХ – 0,3-0,1 mIU/l [40].

При лица над 60 години ТСХ под 0,01 mIU/l се приема за независим рисков фактор за предсърдно мъждене [41].

### **Влияние на медикаментозното лечение върху лабораторните показатели за щитовидни хормони и автоантитела**

Лечението с йодни съединения води до ликвидиране на йодния дефицит и благоприятно повлияване на хипотиреоидизма. Прилагани във високи дози обаче, те потенцират развитието на автоимунни тиреоидни заболявания. Това налага използването на йодни препарати да е много внимателно и терапията да се извършва под контрола на квалифицирани специалисти. Тиреостатиците са медикаменти на избор за лечение на хипертиреоидизъм. Основното им действие е свързано с инхибирането на тиреопероксидазата (ТРО) – ключов ензим в синтеза на тиреоидните хормони. Освен това тиреостатиците притежават имunosупресивно действие. Те чувствително намаляват тиреорецепторните антитела (TRAb, TRAK) и увеличават съотношението хелперни/супресорни лимфоцити (Th/Ts). Заместителното лечение с L-тироксин е базисна терапия при хипотиреоидизъм. Особено добре се повлияват еутиреоидните пациенти с повишени стойности на anti-TPO и anti-Tg, както и пациентите със субклинически хипотиреоидизъм (ТСХ – завишен, FT4 – норма). L-тироксинът играе роля на имуномодулатор при лечение на автоимунни тиреоидни заболявания. Селенът участва в структурата на периферните дейодинази, които превръщат в тъканите Т4 в Т3 и подобряват усвояването на щитовидните хормони. Освен това селенът снижава титъра на тиреоидните автоантитела (anti-TPO и anti-Tg) и играе роля на имуномодулатор [8,39].

### **Карцином на щитовидната жлеза**

Карциномът на щитовидната жлеза представлява 1% от всички тумори в човешкия организъм. Счита се, че 60-90% от карциномите се развиват върху предшестваща струма [16, 20, 31]. От туморите на щитовидната жлеза най-често срещан е папиларният карцином, следван от фоликуларният и медуларният карцином. При различните типове карциноми се наблюдават различни генетични отклонения

– RET, RAS, P53 мутации [11, 27, 32, 43]. В таблица 7 са посочени някои от вече установените молекулярнобиологични маркери, характерни за карциномите на щитовидната жлеза.

**Таблица 7. Молекулярнобиологични маркери, характерни за карциномите на щитовидната жлеза**

Тип карцином	Клетъчен тип	Генетични отклонения
<b>Папиларен</b>	Фоликулни клетки	50% транслокация, причиняваща постоянна активация на RET протоонкоген
<b>Фоликуларен</b>	Фоликулни клетки	40% активираща точкова мутация в RAS протоонкоген 60% произвеждат абнормен фузионен протеин PAX-8/PPAR $\gamma$
<b>Медуларен</b>	Парафоликулни клетки	Активация на RET протоонкоген
<b>Анапластичен</b>	Фоликулни клетки	P53 мутация

Радикалното лечение на тиреоидния карцином е отстраняване на щитовидната жлеза. След тиреоидектомия се налага лечение с високи дози L-тироксин, водещо до силна ТСХ супресия. Целта е потискане на тиреотрофното действие на ТСХ. Лабораторният контрол включва проследяване на нивото на ТСХ. Освен това се следи нивото на тиреоглобулина, който показва дали има нововъзникнала тиреоидна тъкан. В случая тиреоглобулинът се изследва в качеството си на туморен маркер [2].

### **Тъканна (локална) регулация на тиреоидните хормони**

Тъканната (локалната) регулация на тиреоидните хормони се осъществява от дейодинази и транспортери на хормоналния сигнал в клетката. Характерно за тази регулационна система е нейната относителна автономност от нивата на серумните хормони – ТСХ и FT4 [7, 35].

Поради автономността на тъканната регулационна система за тиреоидни хормони в бъдеще вероятно ще се наложи преразглеждане и нова интерпретация на функционалните тиреоидни тестове [13].

### **Заклучение**

Патологичните процеси в щитовидната жлеза фокусират знанията и уменията на редица специалисти – ендокринолози,

хирурзи, специалисти по образна медицина, патолози. Голяма част от информацията за диагнозата, лечението и мониторирането на тиреоидните заболявания се получава от лабораторните специалисти. Нарастването на възможностите на лабораторната медицина отговаря на предизвикателствата както на съвременната наука, така и на ежедневната клинична практика.

#### Библиография:

1. А т а н а с о в а , И. Патогенеза и диагностика на автоимунните тиреоидни заболявания. – Годишник на БАКИ. 2007, 33-49.
2. К и р и л о в , Г. и Б. Лозанов. Клинико-лабораторна стратегия за преценка на тиреоидния статус. – Ендокринология, **7**, 2002, № 3, 4-14.
3. Л о з а н о в , Б. Ендокринология. Под редакцията на проф. Б. Лозанов, Академично издателство „Проф.Марин Дринов“, 2000 г.
4. A l l a n , W. C. et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. – J. Med. Screen, **7**, 2000, 127-130.
5. A n g e l , O. et al. The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese. – J. Clin. Pathol. **64**, 2011, 433-436.
6. B e n h a d i , N. et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. – Eur. J. Endocrinol., **160**, 2009, 985-991.
7. B i a n c o , A. C. et B. W. Kim. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. – J. Clin. Invest., **116**, 2006, № 10, 2571-2579.
8. B i o n d i , B. et D. Cooper. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. – Endocr. Rev., **29**, 2008, 76-131.
9. B r e m n e r , A. et al. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **97**, 2012, 1554-1562.
10. B r e n t , G. A. Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? – J. Clin. Endocrinol. Metab., **92**, 2007, 39-41.
11. B o r r e l l o , M. G. et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **102**, 2005, 14 825-14 830.
12. C a p p o l a , A. et P. Ladenson. Hypothyroidism and Atherosclerosis. – The J. Clin. Endocrinol. Metab., **88**, 2003, 2438-2444.
13. C o l i n , M. D. et V. Panicker. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. – Nature Reviews Endocrinology **5**, 2009, 211-218.
14. D u n t a s , L. H., J. Orgiazzi et G. Brabant. The Interface Between Thyroid and Diabetes Mellitus. – Clin. Endocrinol., **75**, 2011, № 1, 1-9.
15. D o u t r e , M. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. – Clin. Rev. Aller. Immunol., 2006, 31-37
16. F i o r e , E. et P. Vitti. Clinical Review: Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **97**, 2012, 1134-1145.

17. Goichot, B. et al. Subclinical Hyperthyroidism: Considerations in Defining the Lower Limit of the Thyrotropin Reference Interval. – Clin. Chem., **55**, 2009, 420-424.
18. Hak, A. E. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. – Ann. Intern. Med., **132**, 2000, 270-278.
19. Hamilton, T. et al. Thyrotropin Levels in a Population with No Clinical, Autoantibody, or Ultrasonographic Evidence of Thyroid Disease: Implications for the Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism. – J. Clin. Endocrinol. Metab. **93**, 2008, 1224-1230.
20. Haymart, M. et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **93**, 2008, 809-814.
21. Haymart, M. et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **4**, 2008, 1456-1464.
22. Jume, J. C. Endocrine autoimmunity. – In: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Edited by: Gardner, D. G., Shoback, D. M. New York: McGraw-Hill Medical; 2007, 59-79.
23. Kadiyala, R., R. Peter et O.E. Okosieme. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. – Intern. J. Clin. Pract., **64**, 2010, 1130-1139
24. Kiyici, S. et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. – Clin. Experimental Dermatol., **35**, 2010, № 6, 603-607.
25. Lambadiari, V. et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. – Endocrine., **39**, 2010, 28-32.
26. Larson, S.D. et al. Increased Incidence of Well-Differentiated Thyroid Cancer Associated with Hashimoto Thyroiditis and the Role of the PI3k/Akt pathway. – J. Am. Coll. Surg., **204**, 2007, 764-773.
27. Lieber, D. et M. Shah. Thyroid cancer: pathogenesis and targeted therapy. – Therapeutic Advances in Endocrinol. Metab., **2**, 2011, № 5, 173-195.
28. Somwaru, L. et al. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. – J. Clin. Endocrinol. Metab. **97**, 2012, 1962-1969.
29. Raddetti, G. et al. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. – J. Pediatr., **149**, 2006, 827-832.
30. Rago, T. et al. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. – Clin. Endocrinol. (Oxf), **67**, 2007, 363-369.
31. Reppinger, D. et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? – J. Surg. Res., **150**, 2008, 49-52.
32. Rhoden, K. J. et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **91**, 2006, 2414-2423.

33. Roelfsema, A. et M. Pereira. Thyrotropin Secretion Profiles Are Not Different in Men and Women. – J. Clin. Endocrinol. Metab. **94**, 2009, 3964-3967.
34. Ross, H., Hermus M. et F. Sweep. Composite Reference Interval for Thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine, Comparison with Common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. – Clin. Chem. **55**, 2009, 2019-2025.
35. Schweizer, U., Weitzel J. M. et L. Schomburg. Think globally&act locally. New insights into the local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. – Mol. Cell. Endocrinol. **289**, 2008, 1-9.
36. Somwaru, L. et al. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **97**, 2012, 1962-1969.
37. Spencer, C., Hollowell J. et L. Braverman. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) – Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH Upper Reference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction. – J. Clin. Endocrinol. Metab. **92**, 2007, 4236-4240.
38. Staii, A. et al. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. – Thyroid Research, **3**, 2010, 1-11.
39. Surks, M. I. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. – JAMA, **291**, 2004, 228-238.
40. Surks, M. et J. Hollowell. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **92**, 2007, 4575-4582.
41. Surks, M. et L. Boucai. Age – and Race – Based Serum Thyrotropin Reference Limits – J. Clin. Endocrinol. Metab., **95**, 2010, 496-502.
42. Tunbridge, W. M. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). – J. Clin. Endocrinol. Metab., **87**, 2002, 489-499.
43. Vasko, V. et al. Specific Pattern of RAS Oncogene Mutations in Follicular Thyroid Tumors. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **88**, 2003, № 6, 2745-2752
44. Visser, W. E. et al. Thyroid hormone transport in and out of cells. – Trends Endocrinol. Metab., **19**, 2008, № 2, 50-6.
45. Waise, A et H. Price. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. – Ann. Clin. Biochem., **46**, 2009, 93-98.
46. Walsh, J. et al. Thyrotropin and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism: A 13-Year, Longitudinal Study of a Community-Based Cohort Using Current Immunoassay Techniques. – J. Clin. Endocrinol. Metab. **95**, 2010, 1095-1104.

☰ *Адрес за кореспонденция:*  
 Доц. Красимира Икономова  
 Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III”  
 бул. „Мария Луиза“ 108  
 1233 София  
 e-mail: ikonovak@yahoo.com