



Щитовидна жлеза (за стажанти)

Проф. Михаил Боянов, дмн

Клиника по ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ "Александровска"

Катедра вътрешни болести, Медицински
Университет София

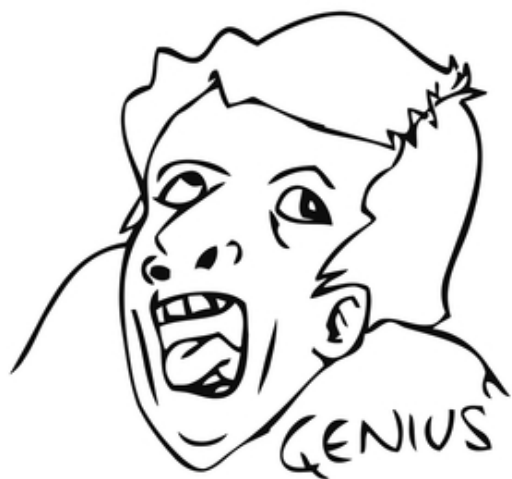
Кое е това животно, което като
се роди – ходи на четири
крака, като порасне – на два; а
като остарее – на три крака ?

Народна гатанка

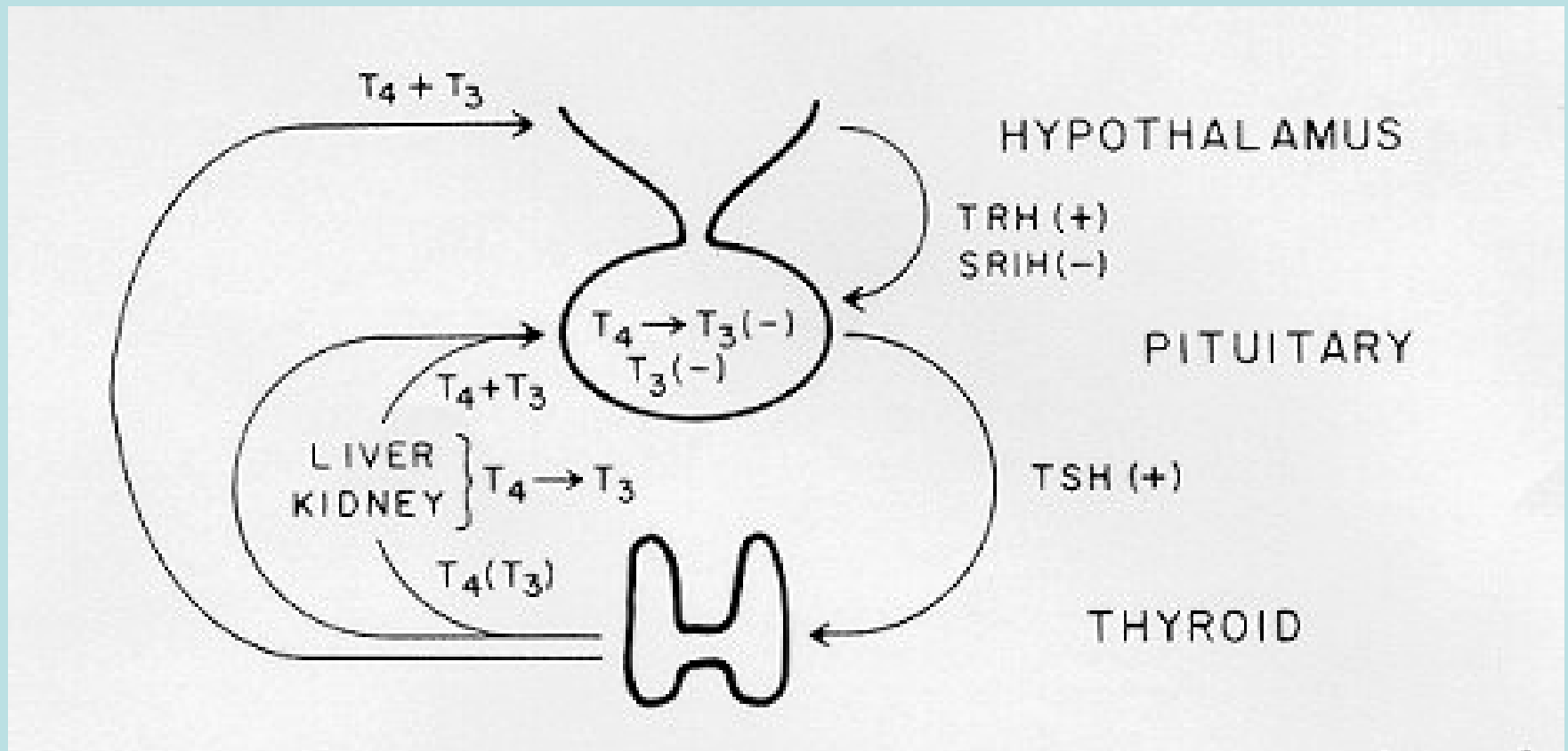
Цикълът на живота



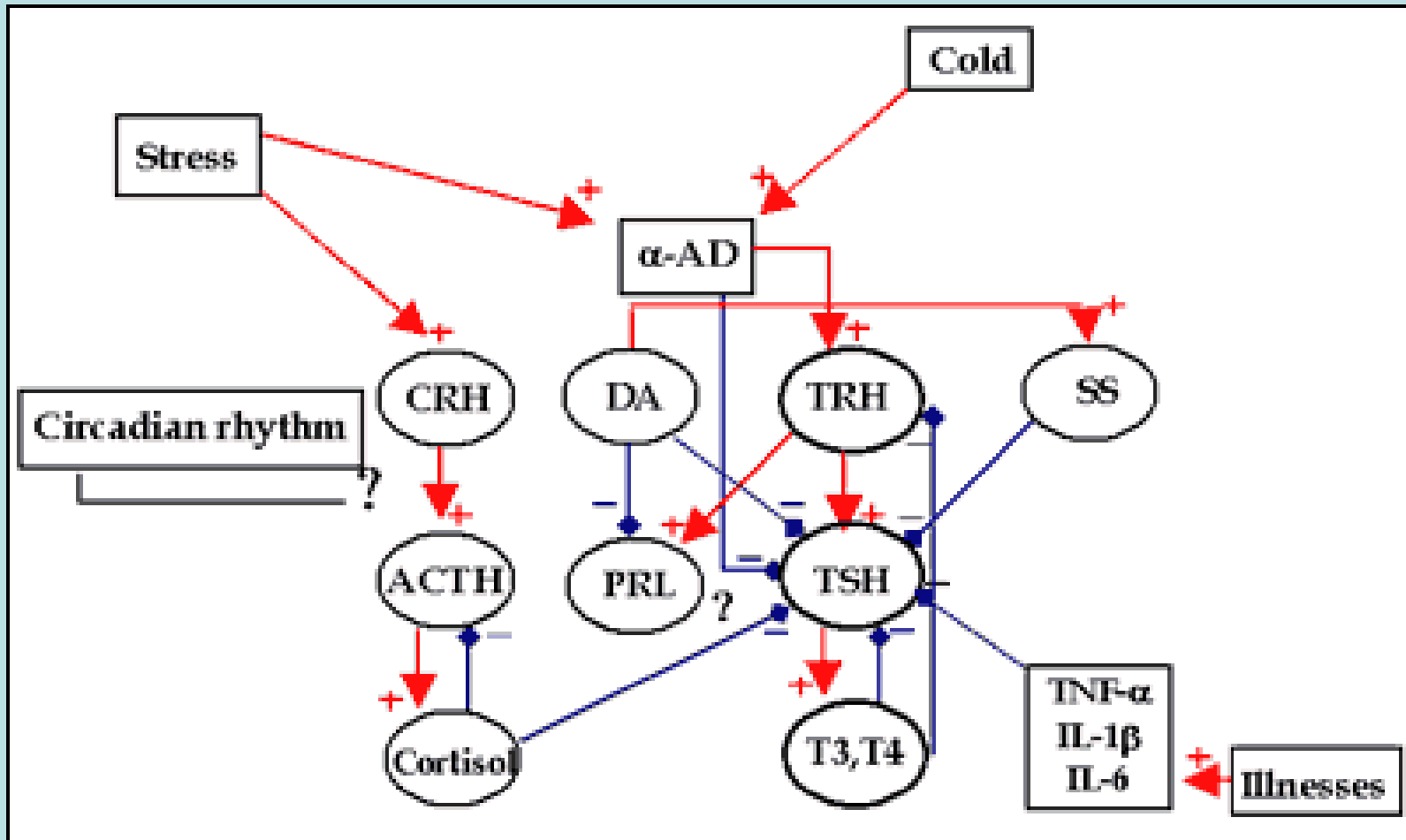
Да се мисли и за ЩЖ !



Хипоталамо-хипофизно-щитовидна ос



Невроендокринен контрол на секрецията на ТСХ



Кое е най-честото заболяване на щитовидната жлеза сред населението над 40 години?

- 1. Тиреотоксикоза
- 2. Хипотиреоидизъм
- 3. Автоимунен тиреоидит
- 4. Възли на щитовидната жлеза

Честота на щитовидните болести

- Възли: 15-20 % от ♀ на 25 год. и 30 % от ♀ след 70 (♂ - 3-4 x по-рядко)
- Автоимунен тиреоидит – 10 % от ♀ (♂ - 3-7 x по-рядко)
- Хипотиреоидизъм – до 4-5 % от ♀ след 70, до 1 % от ♂
- Хипертиреоидизъм - до 1-2 % от ♀ , до 0.2 % от ♂

Хипертиреозидизъм

- Основно 3 заболявания:
- **Автономни възли** – токсичен аденом, мултинодозна гуша
- **Базедова болест**
- **Автоимунен тиреоидит**
- Предозирани **тиреоидни хормони**

Анамнеза за тиреотоксикоза

- непонасяне на топлина, *потливост* (гореща профузна пот)
- повишен апетит с *отслабване на тегло* (> 3 кг за 1 месец), чести *изхождания*,
- повишена нервна възбудимост, повишена уморяемост, *безсъние*,
- *сърцебиене* (непрекъснато, ускорен пулс), задух при физически усилия
- промени в *менструалния цикъл* при жените

Клиничен преглед

- *пулсова честота* в покой (напр. след 5 min. лежане)
- вид на кожата при допир ("*кадифена кожа*")
- *тремор* на ръцете при затворени очи и разперени пръсти
- *очни симптоми* (на Далримпъл, Грефе, Жофроа); признаци на ендокринната офталмопатия (парези на очедвигателни мускули; перибулбарен оток; конюнктивална инекция)
- *сърдечни шумове* - евентуално систолен шум на изтласкване на широка площ
- *артериално налягане* - склонност към ниска диастола (≤ 60 mm Hg) при повишена систолна стойност (≥ 140 mm Hg)
- *палпация* на щитовидната жлеза

Чести DD на тиреотоксикоза

- Панически атаки, тревожна напрегнатост (пристъпи на сърцебиене, изпотяване, задушаване)
- Менопауза (горещи вълни, безсъние, напрегнатост и други)

Хипотиреоидизъм

- 3 чести състояния:
- Автоимунен тиреоидит
- Предходна операция или радиойодлечение
- Идиопатичен



Чести DD на хипотиреоидизма

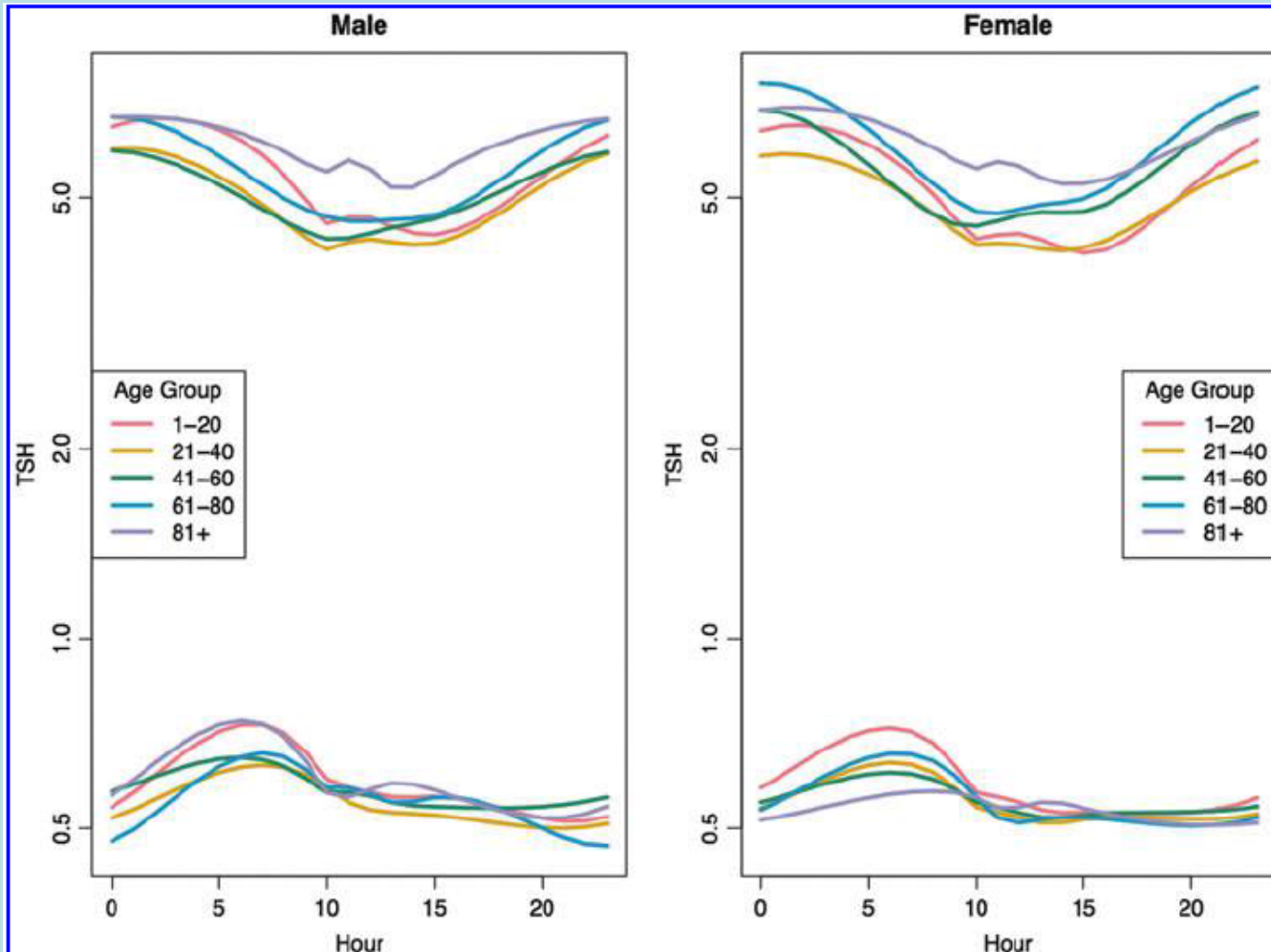
- Остаряване и Алцхаймер (обърканост, потиснатост, забавени реакции)
- Депресия
- Сърдечна недостатъчност (оточност)
- Акромегалия (оточност)
- При тежък хипотиреоидизъм - синдром на карпалния тунел, сънна апнея, хиперпролактинемия и галакторея, хипонатриемия

ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗА

Хормонални изследвания и
ехография

Що е то нормално ТСХ и fT4 ?

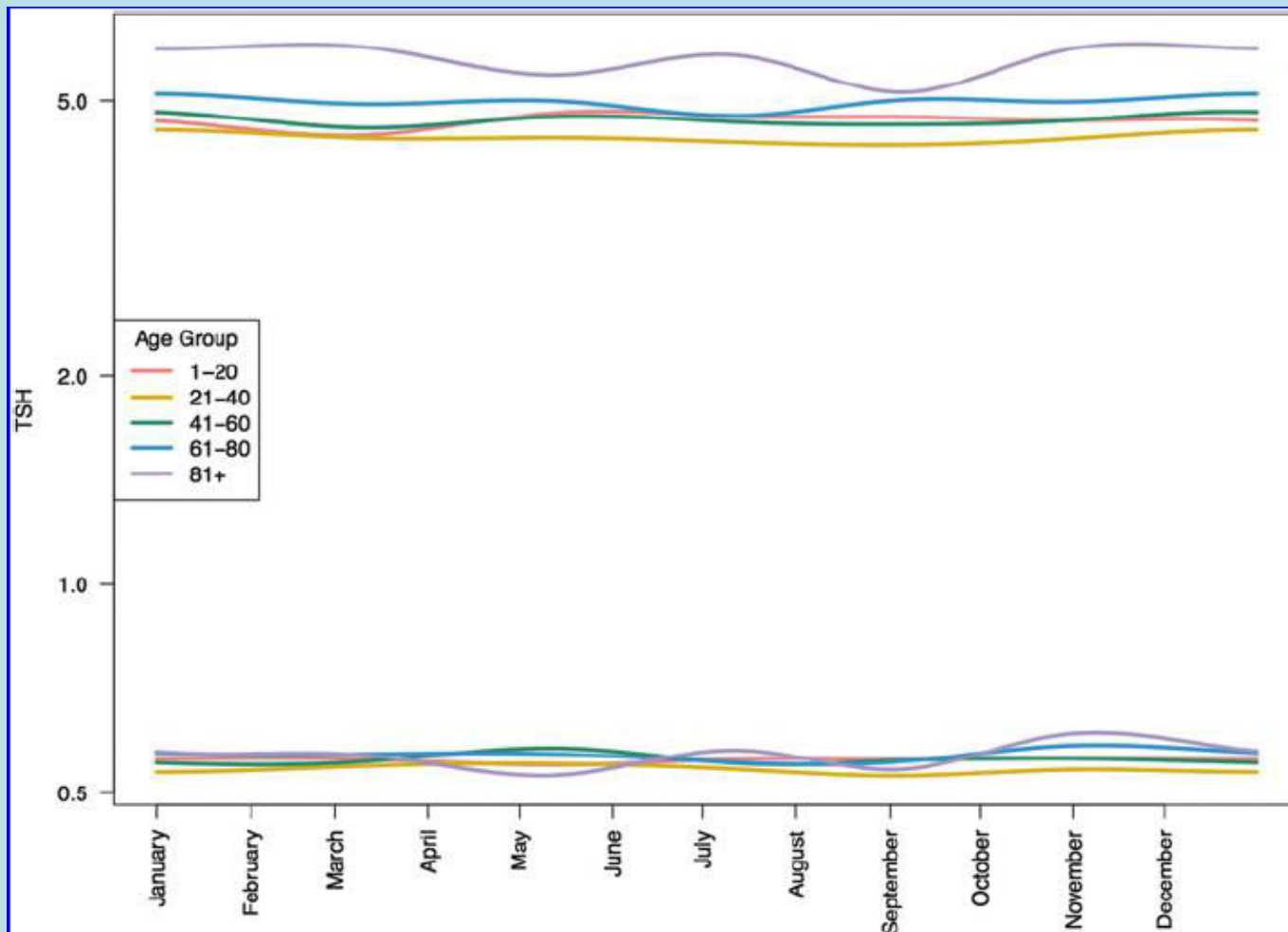
Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones:



324 750 души; 1-104 год.

Що е то нормално ТСХ и fT4 ?

Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones:



324 750 души; 1-104 год.

THYROID
Volume 25, Number 8, 2015

Абсолютни показания за изследване на щитовидните хормони

- *Диагноза* на изявените и субклинични форми на тиреотоксикоза и хипотиреоидизъм
- При съмнение за наличие на тиреоид-асоциирана офталмопатия (*ТАО*)
- Проследяване и титриране на *тиреостатично лечение* или *заместително* с левотироксин
- *Неонатален скрининг* за хипотиреоидизъм
- При *ритъмни сърдечни нарушения* (особено от надкамерен тип)
- При *възрастни лица* (>60 год.) с *психични нарушения* от депресивен тип

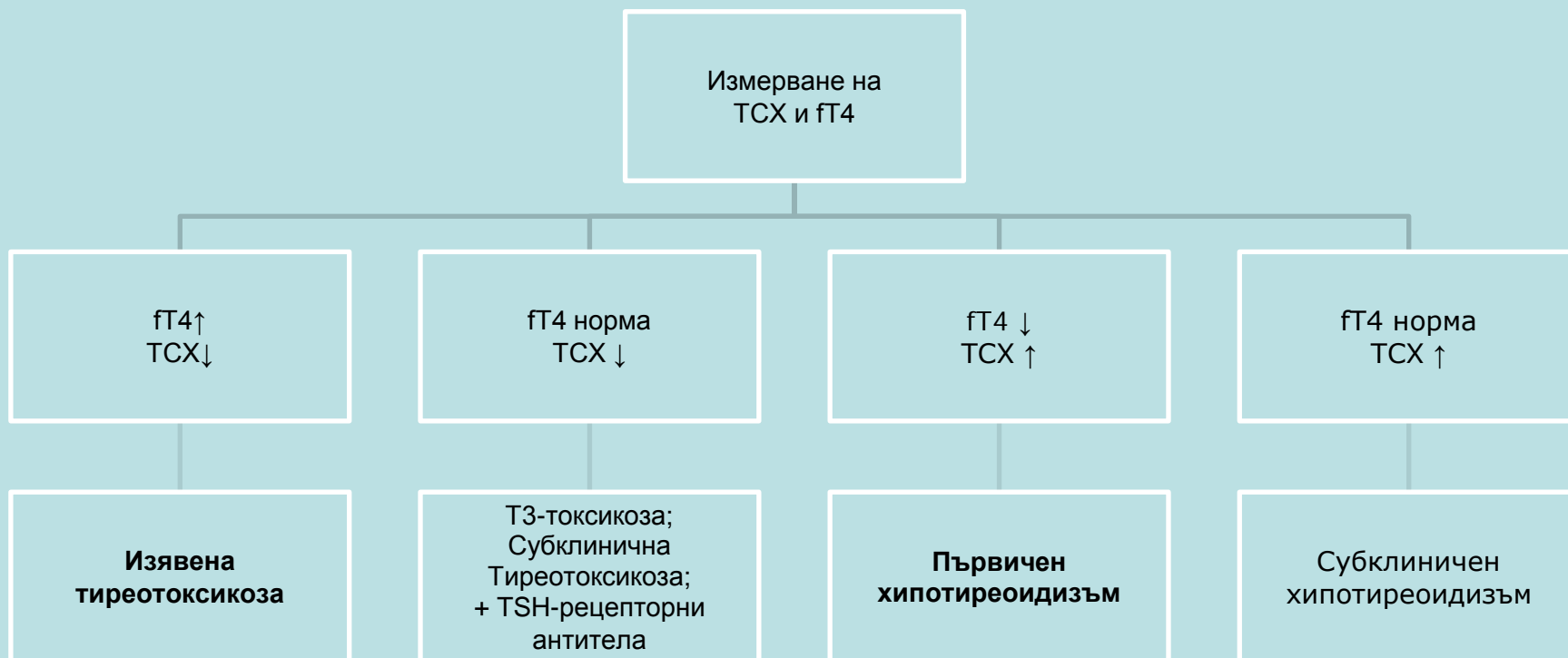
Относителни показания за изследване

- Болни с *други аутоимунни заболявания* (плуригландуларни аутоимунни синдроми): захарен диабет тип 1, Адисонова болест, първична яйчникова недостатъчност, пернициозна анемия, витилиго, колагенози.
- *След раждане* (до 3-ия месец) – при фамилна обремененост или анамнеза за прекарано аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза.
- При *деца със забавено умствено и физическо развитие*
- При *тежки общи заболявания* с цел търсене на синдром на ниския Т3 (low T3 syndrome)

ТСХ, fT4 или fT3 ?

- В общия случай достатъчно е измерването на **ТСХ и fT4**
- За **скрининг** е достатъчно измерване на **ТСХ**
- *fT3* се измерва *само когато*:
 - променено превръщане на T4 в T3 (*low T3* синдром, дефект на дейодиназите)
 - тиреотоксикоза с преобладаване на секреция на T3 = **T3-токсикоза** (нодозна хиперплазия, начало на рецидив на Базедова болест)

Хормонални съчетания

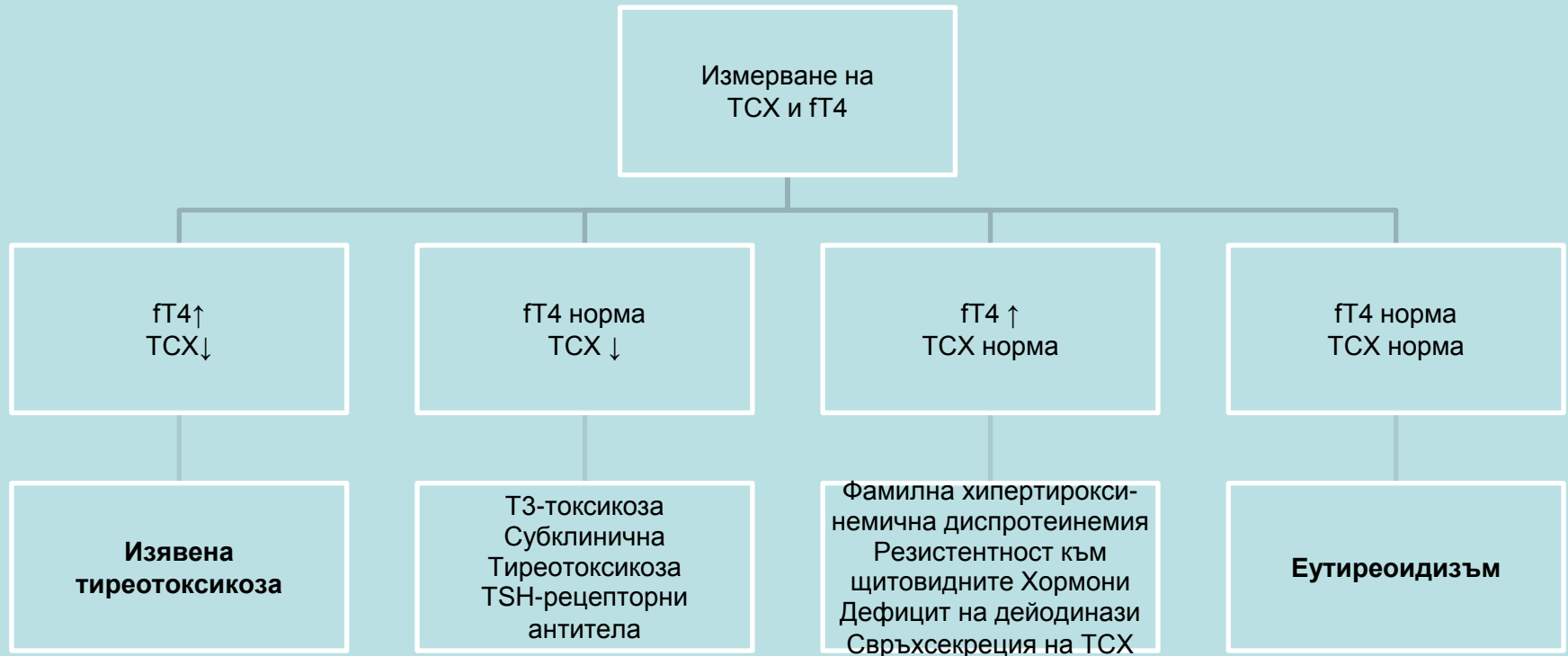


Ниски TSH и fT4 – вторичен хипотиреозидизъм / други !

Понижено ниво на серумния ТСХ

- *Хипертиреоидизъм* – автоимунен (Базедова болест, тиреоидит на Хашимото) или автономен (възли или дисеминирана автономия)
- Вторичен и третичен хипотиреоидизъм (увреда на хипофизната или хипоталамична секреция)
- Thyreotoxicosis factitia – лечение със свръхфизиологични дози *левотироксин* (по погрешка или при диференциран карцином на щитовидната жлеза)
- *Гладуване* (анорексия) или *тежки системни заболявания* (предпазване на организма от хиперметаболизъм и катаболизъм)
- *Депресивен синдром*
- Лечение с *гlikоcокортикоиди, бета-блокери, опиати, серотонинови агонисти и антагонисти*
- *Бременност*

DD тиреотоксикоза



Повишено ниво на серумния ТСХ

- *Първичен хипотиреоидизъм*
- *Йод-дефицитни състояния*
- *Лечение с йод, литий, антиестрогени (кломифен), спиронолактон, допамин-рецепторни блокери (антипсихотици), някои H₂-блокери (циметидин, ранитидин)*
- *ТСХ-секретиращи хипофизни тумори или резистентност към щитовидните хормони – много редки състояния*

DD хипотиреоидизъм

Измерване на
ТСХ и fT4

fT4 ↓
ТСХ ↑

Първичен
хипотиреоидизъм

fT4 норма
ТСХ ↑

Субклиничен
хипотиреоидизъм

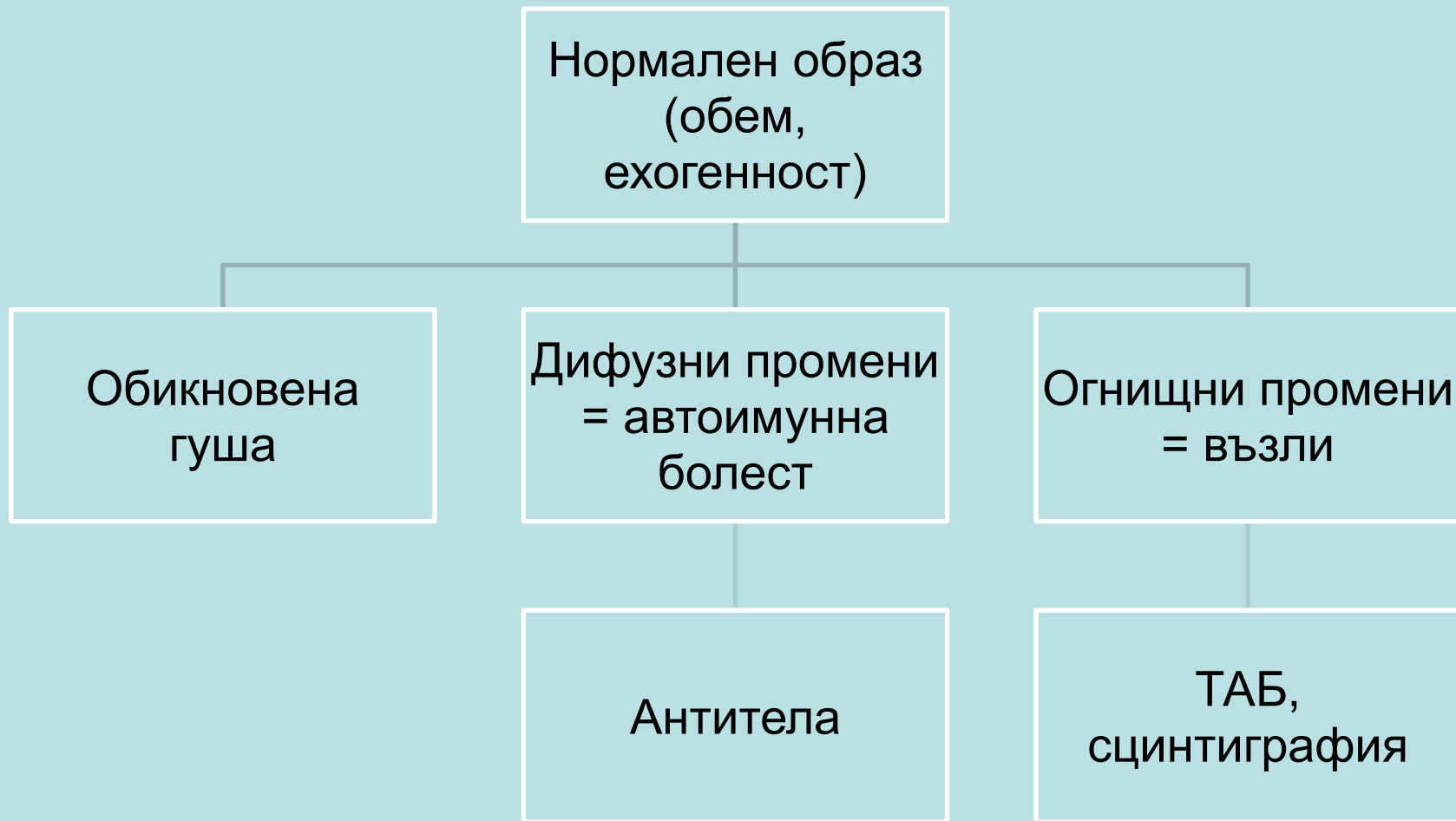
fT4 ↓
ТСХ ↓

Вторичен или
Третичен хипо
тиреоидизъм

fT4 норма
ТСХ норма

Еутиреоидизъм

Образна диагностика - **ехография**



Антитела при автоимунни болести на щитовидната жлеза

	Анти-TG (TAT, aTG)	Антипероксидазни (MAT,aTPO)	Антитела срещу TSH- рецептор а (TRAK, TSH-R-Ab)
Базедова болест	20%	70%	90%
Тиреоидит на Хашимото	50%	85%	-

Повишение на aTPO = автоимунна болест на щитовидната жлеза

Опасен ли е еутиреоидният автоимунен тиреоидит ?

- А/ Да
- Б/ Не
- В/ Не знам

Аутоимунен тиреоидит (на Hashimoto)

- 10 % от жените имат антитела
- При откриването: 50 % - еутиреоидни,
45 % - хипотиреоидни,
5 % - хипертиреоидни
- Еутиреоидните: за 10 год. > 25 % шанс за хипотиреоидизъм
- Лекува се медикаментозно !

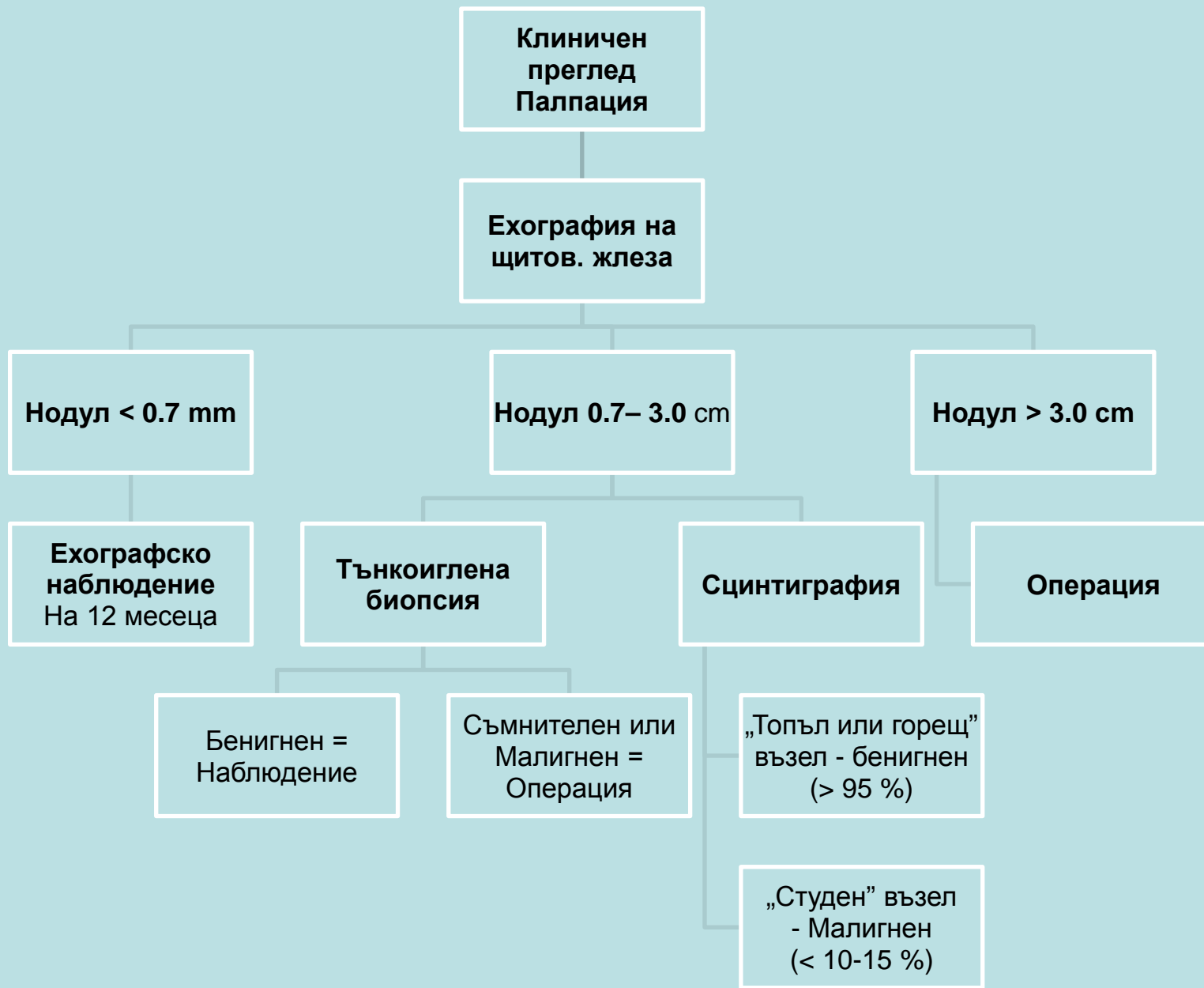
Автоимунен тиреоидит (на Hashimoto) и бременност

- Автоимунният процес не влияе пряко на забременяването; той е маркер за автоимунитет
- Изисква по-често проследяване на ТСХ (на 4-6 седмици)
- Цел за ТСХ при забременяване ≤ 2.5 UI/l
- Нелекуваният хипер- / хипотиреоидизъм = проблеми !

Автоимунен тиреоидит (на Hashimoto) и възли

- Автоимунният тиреоидит не е преканцероза
- Съществува псевдонодозна форма
- При истински възли – евентуално биопсия

Поведение при възли



Възли на щитовидната жлеза

- Тънкоиглена биопсия - 95 % чувствителност; 98 % специфичност
- < 3 % от биопсираните възли са злокачествени (главно папиларен карцином)
- Добра прогноза при папиларен карцином

Принципи на лечение на хипертиреозидизма

- Задача 1 - постигане на еутиреозидизъм
- Задача 2 - излекуване ?:
- *Възли* – операция, радиојод, медикаменти
- *Базедова болест* – медикаменти, операция, радиојод
- *Аутоимунен тиреоидит* - медикаменти

Препарат и схема

- Препарат на избор – Метизол, Тирозол, освен в 1-ви триместър на бременността (тогава Пропицил) или странични действия
- Схеми: постъпална с малка поддържаща доза; комбинирана (тиреостатик + левотироксин)

Титриране на левотироксина

- Пълна заместителна доза = $1.5 - 1.7 \mu\text{g}$ / kg телесно тегло
- Начална доза при млади хора – 25-50 μg / дневно
- Увеличение с 25 μg през 2 седмици
- Контрол – с титриране на ТСХ!

Титриране на левотироксина

- Намаляване на хормоналните нужди с напредване на възрастта и при загуба на тегло (до **1.3 $\mu\text{g}/\text{кг}$**)
- **Начална доза** при възрастни пациенти > 50-60 год., без данни за коронарна съдова болест (КСБ) - **25 μg / дневно.**
- **При налична КСБ началната доза е 12,5 – 25 μg / дневно**
- **Стъпката при увеличение – също !**

Каква е прицелната стойност на ТСХ при 30-годишен мъж с хипотиреоидизъм без други заболявания ?

- 1. < 0.5 UI/L
- 2. < 2.5 UI/L
- 3. < 4.0 UI/L
- 4. < 10.0 UI/L

Каква е прицелната стойност на ТСХ при 80-годишен мъж със ЗД тип 2 и тежка съдова болест ?

- 1. < 0.5 UI/L
- 2. < 2.5 UI/L
- 3. < 4.0 UI/L
- 4. < 10.0 UI/L

Прицелни стойности на ТСХ

< 4.0 UI/L	В <u>общия случай</u> на хипотиреоидизъм
< 2.5 UI/L	При млади хора (< 40 год.), без значимо сърдечно-съдово заболяване, както и при жени с желание за забременяване
Между 4 и 10 UI/L	При възрастни пациенти (> 70 год.) с анамнеза за авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания

Как се приема левотироксин ?

- 60 мин преди закуска \geq 4 часа след вечеря на празен стомах $>$ 2 часа след вечеря $>$ 20 мин преди закуска.
- **всеки ден „сутрин между 60 и 30 мин преди закуска с чаша вода“**
- **2 препарата:** Euthyrox, L-Thyroxin

Фактори, оказващи влияние върху абсорбцията на левотироксин

- Медикаменти – Sucralfate; **орални бифосфонати**; **PPI** (инхибитори на протонната помпа); Железен сулфат; калциеви препарати; фосфороуловители (Sevelamer, Aluminum Hydroxide); медицински въглен; Orlistat; Ciprofloxacin; **H2-рецепторни антагонисти.**
- Синдроми на **малабсорбция** – целиакия, йеюноилеален байпас, билиарна цироза.
- Хранителни съставки – сок от **грейпфрут; кафе** еспресо; диета с голямо количество фибри; **соя.**

“Биоеквиваленти” ?

- екстракт от свинска или говежда щитовидна жлеза - комбинация от T4 и T3
- Armour Thyroid = T4 и T3 в съотношение около 4:1.
- Приложението на подобни продукти не е добре проучено
- Хранителни добавки, съдържащи 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC; tiratricol) не бива да се използват поради данни за потенциална вреда

Субклинични форми на хипер- и хипотиреоидизъм

Субклиничен хипотиреоидизъм

- **Определение:**
- Без клинични симптоми или белези, но – симптомите се влияят от чувствителността (тревожността) на пациента;
откриването на белезите зависи и от акуратността и опита на лекаря
- “Минимална тиреоидна недостатъчност”
- При *нормални свободни T3 и T4, и TSH между 4.01 и 10.00 mU/l.*

Честота на субклиничния хипотиреоидизъм

- Честота при възрастни – до 7.5 % при жени и 2.8 % при мъже
- Повишена асоциация при тип 1 ЗД
- Среща се до 2 % в бременни жени

Общи данни

- По-малка *циркадна вариабилност* при СКХ.
- Концепцията за *индивидуалния „сетпойнт“* - с хода на годините се измества към по-висока стойност на ТСХ
- Стойностите между 4,0 и 7,0 mU/l при възрастни над 80-годишна възраст = физиологична адаптация към остаряването
- Честа находка е *съчетанието на затлъстяване с ниво на ТСХ > 3,5 mU/l*
- Следователно: **да се проследи след 2-3 месеца, без да се избързва със заместване**

Colorado Thyroid Disease Prevalence Study

- Анкетни карти и 25 862 участника
- По-суха кожа, по-слаба памет, по-бавно мислене, липса на мускулна сила, по-лесно настъпване на умора, по-чести мускулни крампи, по-голяма зиморничавост, по-дълбок и дрезгав глас, подпухналост около очите и по-чест запек отличават анкетираните със субклиничен хипотиреозидизъм от еутиреоидните лица.
- **Основно - уморяемост**

- **Промени в настроението и психичното здраве**

- малки проучвания (< 100 човека); малка сила и значимост; няма ефект и от заместването

- **Гуша и рак на щитовидната жлеза**

- 10 178 пациента с ТАБ (942 възела) -зависимост между нивото на ТСХ и риска от малигненост (1)
- 27 914 пациента - лечението с левотироксин намалява риска от тиреоиден карцином (2)

1. Fiore E, Vitti P: *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1134–1145

2. Fiore E, et al: *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 231–239.

Коронарна болест

Зависи от степен на повишаване на ТСХ
< и > 10 UI/L, и възрастта - < 65 и > 65 год.

- Повечето симптоми, метаболитни маркери и усложнения (като ендотелна дисфункция, дислипидемия и т.н.) зачестяват при ТСХ > 10 mU/l (1). Същата зависимост има спрямо сърдечната недостатъчност (2)
- Метаанализ показва СС-събития, сърдечна недостатъчност и КСБ при ТСХ > 7.0 (2)
- Метаанализ от 15 проучвания показва СС заболяемост само при по-младите (<65 год.) (3)

1. Rodondi N, et al, JAMA 2010;304: 1365–1374.

2. Nanchen D, et al, J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 852–861.

3. Razvi S, et al: J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2998–3007.

Субклиничен хипотиреоидизъм и сърце

Риск за: коронарни събития коронарна смъртност сърдечна недостатъчност

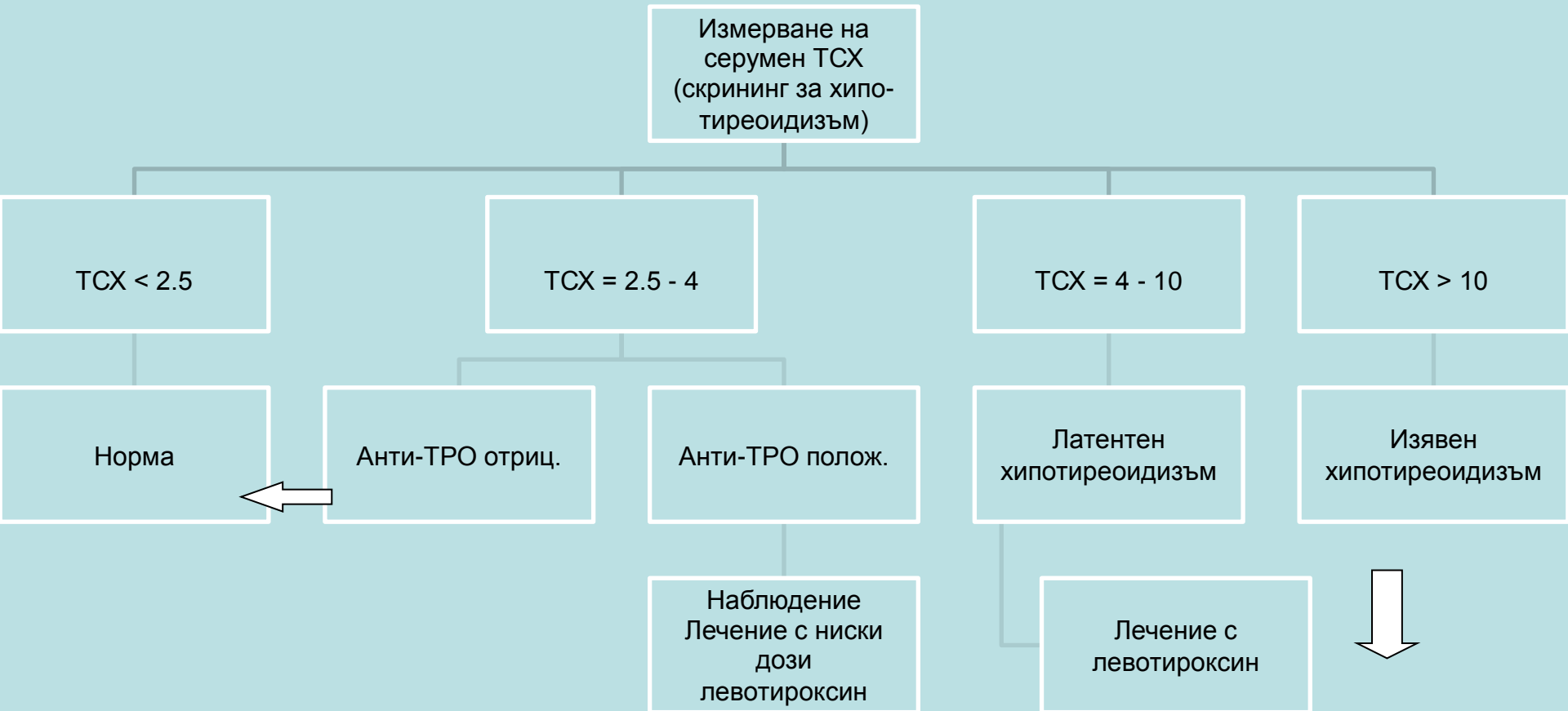
TSH 0.45–4.49 mIU/l	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
TSH 4.5–6.9 mIU/l	1.00 (0.86–1.18)	1.09 (0.91–1.30)	1.01 (0.81–1.26)
TSH 7.0–9.9 mIU/l	1.17 (0.96–1.43)	1.42 (1.03–1.95)	1.65 (0.84–3.23)

Adapted from Baumgartner *et al.* [2014].

*Ther Adv Endocrinol
Metab*

2016, Vol. 7(1) 12–23

Препоръки при субклиничен хипотиреоидизъм



Субклиничен хипертиреозидизъм

Последици на субклиничния хипертиреоидизъм

- Леки **психични нарушения** – по-често афективни разстройства
- Повишен риск от **постменопаузална остеопороза** и евентуални фрактури
- **Сърдечни проблеми**: диастолна дисфункция, предсърдни екстрасистоли и аритмии
- **Клинични оплаквания** – най-често тремор, сърцебиене, умора

Higher Serum FT₄ Level Within the Reference Range, but Not Serum TSH, Is Associated With the Development of Atrial Fibrillation

- Метаанализ на 30 000 души; 8.6 % - предсърдно мъждене
- При по-високо fT₄ – HR 1.45 (p<0.001)

Лечение на субклиничния хипертиреозидизъм – 2 подхода

- **Без тиреостатици** – бета-блокери, анти-остеопорозни лекарства
- Да се внимава при заместително лечение с левотироксин!!
- **С тиреостатици** или понякога дори с радиоiod



Хормонални изследвания при проследяване на лечение

- Тиреостатично лечение - *fT4*. Първото измерване - към 45-60-ия ден от началото на лечението. *ТСХ* - едва след 3-6-ия месец.
- Заместително лечение с левотироксин - *ТСХ*. Най-рано 4-6 седмици след поредната промяна в дозата.

Лечение на тиреотоксичната криза

Медикаментозно лечение на първи избор: Thiamazol: -първоначално 80 mg i.v., а след това - до 240 mg/24 ч. (6x40 mg) i.v.

Гликокортикоиди: -първоначално 1 mg Prednisolon/kg тегло i.v., след това - същата доза в 24-часова инфузия

Допълнително медикаментозно лечение:

Продължителна инфузия с хепарин за профилактика на тромбози; целта е парциалното тромбoplastиново време да се удължи 1 до 2 пъти от нормалното.

Други мероприятия:

Заместително лечение с водни и електролитни разтвори (4-6 l за 24 ч.)

Парентерално хранене

Лечение на хипертермията с физикални средства (напр. с банки с лед)

Антибактериално лечение при всяко съмнение за бактериална инфекция

Общи мерки (профилактика на декубитуса, трахеален тоалет)

Заб. Днес включването на бета-блокери към лечението става извънредно предпазливо, тъй като тахикардията е необходима за поддържане на висок минутен обем. При това се ползват само неселективни блокери, напр.

Propranolol, тъй като именно извънсърдечните действия са целта на

Поведение при хипотиреоидна кома

Водещи симптоми	Лечение	Общи мероприятия
<p>Хиповентилация Хиперкапния Брадикардия Хипотония Перикарден излив Липса на Т-вълни и нисък волтаж в ЕКГ-записа</p> <p>Хипо- до арефлексия Запек (до илеус) Хипотермия (до 32oC) Хипонатриемия (от разреждане) Склонност към хипогликемии</p>	<p>1-ви ден: 500 g L-Thyroxin i.v. От 2-ри ден: 100 g L-Thyroxin i.v. за 1-2 седмици След това: преминаване към перорално лечение</p> <p>У нас: само перорално 300 мкг 1-2 ден После – по 100</p>	<p>Интубация, обдишване, бронхиален тоалет, стабилизиране на кръвообращението, предпазване от загуба на топлина (но не и активно затопляне! поради опасност от вазодилатация и срыв на хемодинамиката); в началото приложение и на Urbason 40 mg дневно за профилактика на изострянето на евент. латентна надбъбречна недостатъчност</p>

Тиреоид-асоцирана офталмопатия



- Симптоми от периорбитални меки тъкани (възпаление), очедвигателни мускули (диплопия) и булбус (↑ ВОН, инекция)

А може би животът е спирала ?

