

Заболявания на щитовидната и паращитовидните жлези

Кратко представяне за студенти по медицина

Проф. д-р Михаил Боянов, дмн

**Клиника по ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ Александровска София
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет
Медицински Университет София**

Съдържание

Заболявания на щитовидната жлеза

Общи данни за тиреоидната функция и диагностика

Хипотиреозидизъм

Тиреотоксикоза. Хипертиреозидизъм.

Аутоимунни тиреоидни заболявания (АТЗ)

Тиреоидити

Възли на щитовидната жлеза. Нодозна струма (Struma nodosa). Карцином на ЩЖ.

Обикновена гуша - ендемична и спорадична

Заболявания на паращитовидните жлези. Калциво-фосфорна обмяна

Хиперкалциемии

Първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ)/

Вторичен хиперпаратиреозидизъм

Хипокалциемии

Хипопаратиреозидизъм

Хипомагнезиемия

Фосфатна обмяна

Дефицит на витамин D. Остеомалация

Заболявания на щитовидната жлеза

Общи данни за тиреоидната функция и диагностика

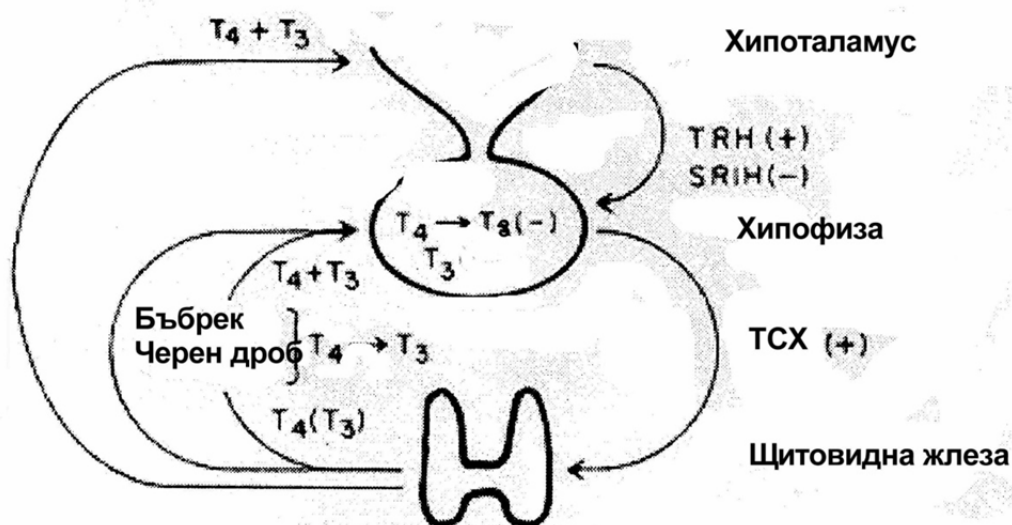
Образуване и секреция на хормоните на щитовидната жлеза – кратки данни

Необходим за синтеза на щитовидните хормони е йодът. Дневните нужди са около 200 μg (с храната). Йодът се залавя от натриево-йодния симпортер върху тиреоцитите и се окислява от тиреоидната пероксидаза; следват органификация и купелуване - възникват трийодтиронин, T_3 и тетраiodтиронин = тироксин, T_4 . От T_4 под действието на дейодинази в хипофизата и периферията се образува T_3 (стимулират се от тиреостимулиращия хормон, ТСХ). T_3 е биологично активният хормон. Денонощната секреция на щитовидни хормони при здрави лица е средно 100 μg T_4 и 10 μg T_3 . В плазмата 99 % от T_4 се свързва с транспортни протеини като тироксин-свързващия глобулин (ТВГ), албумини (ТВА) и преалбумини (ТВРА). Концентрацията на ТВГ се повишава от естрогените, алкохол и остър хепатит, и се понижава при нефрозен синдром, чернодробна цироза и други. Около 99 % от T_3 също са свързани с белтъците. Биологичното време на полуживот на T_4 е около 8 дни, а на T_3 - около 20 часа.

Секрецията на тиреоидните хормони се регулира от хипоталамуса под централен невроендокринен контрол – виж фиг. 1

Фигура 1. Хипоталамо-хипофизно-щитовидна ос

От хипоталамуса се отделя тиреотропен рилизинг хормон (ТРХ), който стимулира синтеза и секрецията на тиреотропен хормон (ТСХ) от предния хипофизен дял. ТСХ стимулира аденилатциклазата и йодната помпа и секрецията на щитовидните хормони. Обратната връзка се осъществява основно посредством T_3 .



Щитовидните хормони постъпват в клетката с помощта на мембранни и цитоплазмени транспортери (напр. цитоплазмения фактор МСТ8) и навлизат в ядрото, където се свързват с ядрени рецептори.

Метаболитните действия на щитовидните хормони са:

1. Въглехидратна обмяна – ускорена резорбция на глюкоза и гликогеносинтеза.
2. Обмяна на мастите – засилена липолиза
3. Белтъчна обмяна – протеолиза (тежка мускулна слабост и кахексия при тиреотоксикоза)
4. Костна минерална обмяна – повишени костен обмен и костна загуба (фрактури)

Диагностика на заболяванията на ЩЖ – общи принципи

Абсолютни показания за изследване на щитовидните хормони:

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

Относителни показания за изследване на щитовидните хормони:

1. Болни с други автоимунни заболявания, които могат да се асоциират с автоимунна тиреоидна болест в така наречените плуригландуларни автоимунни синдроми: захарен диабет тип 1, Адисонова болест, първична яйчникова недостатъчност, пернициозна анемия, витилиго, системни заболявания на съединителната тъкан.
2. При бременни и след раждане (до 3-ия месец) – при фамилна обремененост или анамнеза за прекарано автоимунно заболяване на щитовидната жлеза.
3. При деца със забавено умствено и физическо развитие
4. При тежки общи заболявания с цел търсене на синдром на ниския Т3 (low T3 syndrome)

Най-чувствителният показател на щитовидната функция е серумната концентрация на ТСХ (норма 0.4 - 4.2 mU/l). Стойностите на ТСХ на 90 % от здравото население попадат между 0.5 и 2.5 mU/l. Секрецията на ТСХ е пулсативна, с най-високи пикове през нощта - ТСХ се изследва в ранните утрешни часове (до 10.00 часа).

Измерването на ТСХ е скринингов тест за отхвърляне на тиреоидна дисфункция - нормалните му стойности изключват първичен хипер- или хипотиреоидизъм (дистиреоза, дължаща се на процес в самата жлеза).

Състояния, при които е променено серумното ниво на ТСХ:

A/ Понижено ниво на серумния ТСХ

1. Хипертиреоидизъм - автоимунен (Базедова болест, тиреоидит на Хашимото) или автономен (възли или дисеминирана автономия)
2. Вторичен и третичен хипотиреоидизъм (увреда на хипофизната или хипоталамична секреция)

3. Thyreotoxicosis factitia - лечение със свръхфизиологични дози левотироксин
4. Гладуване (анорексия) или тежки системни заболявания (предпазване на организма от хиперметаболизъм и катаболизъм)
5. Депресивен синдром
6. Лечение с гликокортикоиди, бета-блокери, опиати, серотонинови агонисти и антагонисти
7. Бременност

Б/ Повишено ниво на серумния ТСХ

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

За оценка на периферните щитовидни хормони се измерват свободните фракции. Възможните съчетания на ТСХ и периферните хормони са изложени в табл. 1.

Таблица 1. Най-чести съчетания на стойности на ТСХ и свободен Т4 (fT4)

ТСХ	свободен Т4	Най-често състояние
норма	норма	еутиреоидизъм
↓	↑	тиреотоксикоза
↓	нормален	Субклиничен хипертиреоидизъм
↑	↓	Първичен хипотиреоидизъм
↑	нормален	Субклиничен хипотиреоидизъм

Когато на фона на понижен ТСХ периферните хормони са в норма, най-често се касае за **латентен хипертиреоидизъм** - рисков фактор за пресърдно мъждане, ускорена костна резорбция с последващи фрактури или мозъчен инсулт. Повишените нива на ТСХ на фона на нормални или долно-гранични щитовидни хормони говорят за **латентен хипотиреоидизъм**.

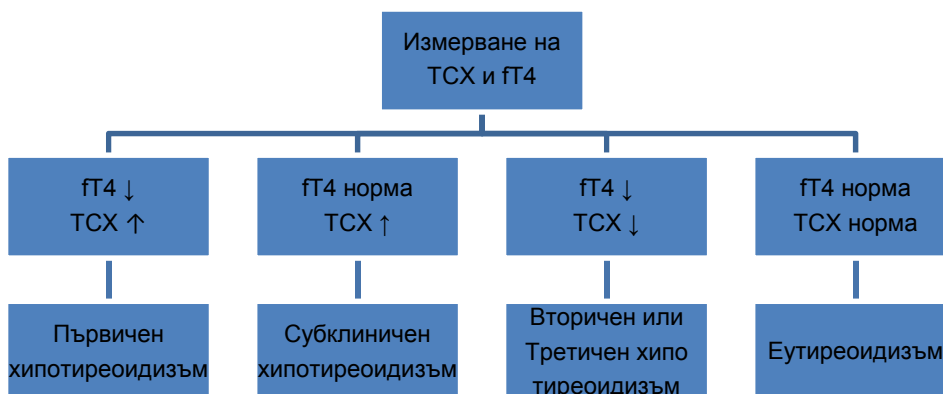
Тази диагностична схема е неприложима при заболявания на хипофизата и хипоталамуса (вторичен или третичен хипотиреоидизъм). Тогава периферните хормонални фракции са ниски на фона на нормално или ниско ТСХ.

Описаните зависимости са представени графично на фиг. 2 и 3.

Фигура 2. Клинични ситуации с повишено ниво на свободния T4 спрямо ТСХ



Фигура 3. Клинични ситуации с повишено ниво на ТСХ спрямо свободния T4



Акценти за клиничната практика:

1. За изключване на първична тиреоидна дисфункция е достатъчно да се измери ТСХ и то да е нормално.
2. При проследяване ефекта на тиреостатично лечение се измерва fT4.
3. При проследяване на заместително лечение с левотироксин ориентир е измерването на ТСХ.
4. При съмнение за хипотиреоидизъм от хипофизно или хипоталамично естество е необходимо измерване на fT4. Нормалните нива на ТСХ не са изключващ критерий – поняког се налага провеждане на TRH-тест.

Допълващи изследвания

Антитела срещу антигени на ЩЖ

При съмнение за аутоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) се определят титри на антитела срещу: тиреоидната пероксидаза (аТРО); тиреоглобулина (ТАТ); и рецептора за ТСХ (ТРАТ, TRAb). От патогномонично значение при Базедовата болест са ТРАТ, докато аТРО могат да бъдат повишени и при двете аутоимунни болести (Базедова и аутоимунен тиреоидит) - виж табл. 2.

Таблица 2. Процентна честота на откриване на клинично значимите антитела при аутоимунните тиреоидни заболявания

Заболяване	Anti-TG (ТАТ)	Anti-TPO (МАТ)	Anti-TSH-R (ТРАb)
Базедова болест	20%	70%	90%
Автимунен тиреоидит	50%	85%	-

Тиреоглобулин (TG)

Определянето на серумните му нива има клинично значение при:

1. *Разграничаване на органичен от ятрогенен хипертиреоидизъм* (thyreotoxicosis factitia). При органичен хипертиреоидизъм нивата на TG са повишени, докато при екзогенен внос на щитовидни хормони те са непроменени или даже понижени.
2. *Диспансерен контрол на диференцирания карцином* на щитовидната жлеза. След тотална тиреоидектомия нивото на TG е под долната граница на чувствителност на методите за измерване ($< 0.1 \text{ ng/ml}$).

Калцитонин

Повишен е при наличен медуларен карцином на ЩЖ (от парафоликуларните С-клетки). Следва да се измери и *при роднини на болни с медуларен карцином на щитовидната жлеза и съмнение за наличен MEN синдром*. Прилага се и за следоперативен контрол на оперирания медуларен карцином.

Други изследвания

На стремително развитие подлежат и **молекулярно-генетичните изследвания** при фамилност на щитовидните заболявания. Типичен пример е изследването за **RET-протоонкоген** при медуларен карцином на щитовидната жлеза, включително и като скрининг на кръвните роднини; при някои диференцирани папиларни карциноми се откриват мутации на гените от системата RAS-BRAF-MAPK.

TRH-тест

Това е динамичен тест за изследване функционалните резерви в секрецията на ТСХ (при заболявания на хипоталамуса и хипофизата). Сутрин нагладно се взема кръв за изследване на ТСХ. След това венозно се въвеждат от 100 до 500 μg TRH (Thyroliberin); между 20-а и 30-а

минута се взема повторно кръв за измерване на ТСХ. За нормален отговор се счита нарастване на ТСХ между 2 и 5 пъти спрямо изходното ниво, или поне над 2 UI/l, ако изходното ниво е било под нормата. Липса на нарастване на ТСХ има при:

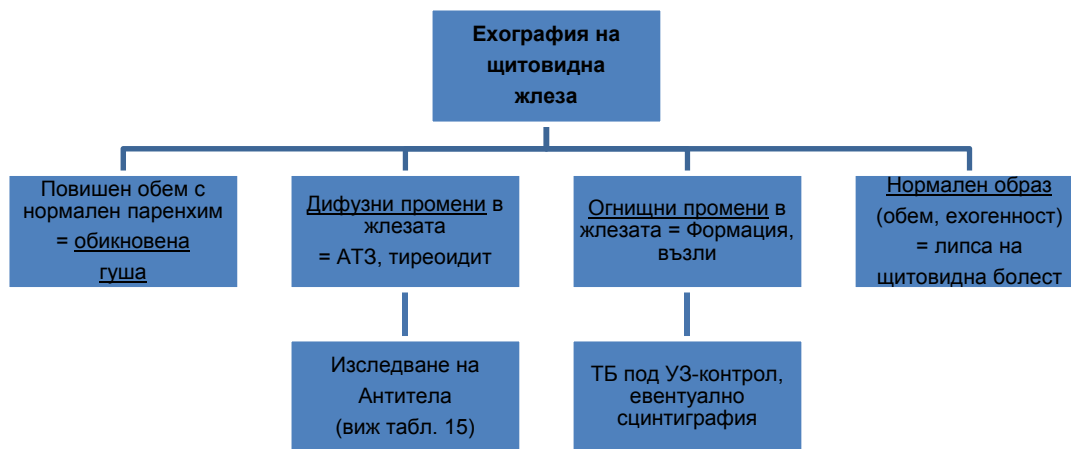
1. Подтисната секреция - най-често при латентна тиреотоксикоза (съвсем лек излишък на тиреоидни хормони или Т3-токсикоза) или при наличие на висок титър на ТСХ-рецепторните антитела.
2. Хипофизната тъкан не отговаря на стимулацията – вторичен (хипофизен) хипотиреоидизъм при увреда на хипофизата.

Образни методи

Двете най-важни методики за изобразяване са ултразвуковото изследване (ехография) и нуклеарно-медицинските методи (сцинтиграфия, SPECT). Допълващи методики за компютърната и магнито-резонансна томография (КТ, МРТ).

УЗИ на ЩЖ насочва клинициста към отделни групи диагнози, както е показано на фиг. 4. В случаите на налични възли се преценява кои възли са вероятно доброкачествени (не се нуждаят от тънкоиглена биопсия, ТБ) и кои могат да се окажат злокачествени (подходящи за ТБ).

Фигура 4. Диагностичен смисъл от ехографията на ЩЖ

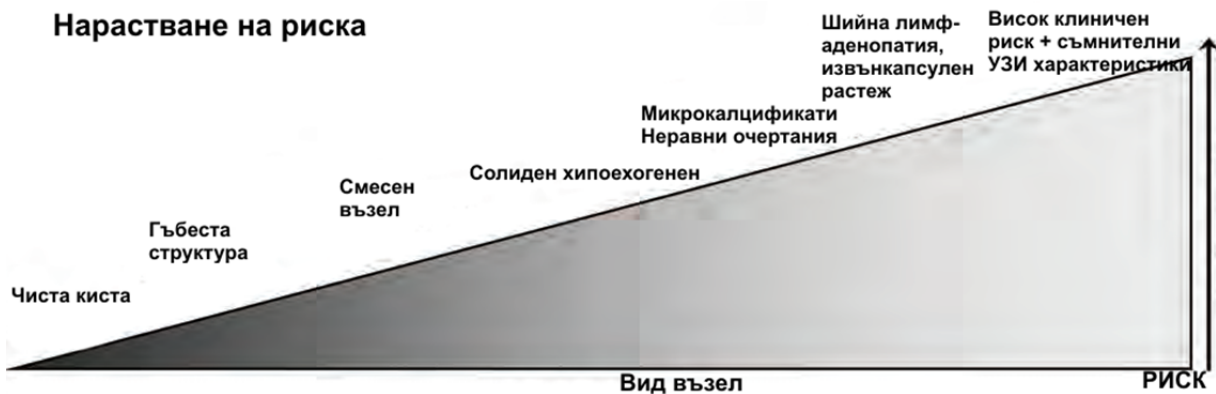


По-нататъшното съмнение за налично **автоимунно заболяване изисква изследване на титрите на антителата**, а съмнение за наличие на **възли – тънкоиглена биопсия или сцинтиграфско изследване**.

ТБ на ЩЖ

Предложена е следната схема за оценка на нуждата от ТБ на тиреоидните възли в зависимост от техните УЗ характеристики (фиг. 5)

Фигура 5. Схема за оценка на нуждата от ТБ на тиреоидните възли в зависимост от техните УЗ характеристики (по ААСЕ/АМЕ/ЕТА)



ТБ на ЩЖ се извършва под ултразвуков контрол, а биопсичният материал се изследва от цитопатолог.

Нуклеарно-медицински изследвания на щитовидната жлеза

Сцинтиграфията на ЩЖ съчетава едновременно изследване на тиреоидната структура и функция. 3 са основните изотопи за скениране на щитовидната жлеза: технеций (^{99m}Tc -пертехнетат) и 2 изотопа на йода (^{123}I и ^{131}I). Технецийт има много кратък полуживот и повторният скен може да стане в рамките на 1 час след инжектиране на изотопа. Неговата каптация се влияе много по-слабо от йода от различните вещества и медикаменти, които подтискат йодната помпа (тиреостатици, бета-блокери, бензодиазепини, йод-съдържащи препарати и храни, барбитурати и други). ^{123}I също има къс полуживот, но е много скъп. ^{131}I има дълъг полуживот (няколко дни), поради което се прилага основно като лечебно, а не диагностично средство. Ползват се и по-съвременни маркери като: ^{18}F -FDG /флуоридеооксиглюкоза/ - позитронен емитер за позитронна емисионна томография-компютърна томография /PET-CT/; и ^{68}Ga -DOTA-NOG /DOTA-TOC/ - позитронен емитер за визуализация на тумори с повишена експресия на соматостатинови рецептори. При провеждане на нуклеарномедицинско изследване или терапия на щитовидната жлеза с ^{131}I , е необходимо болните да спазват хранителен режим и да се спрат определени медикаменти, които могат да повлияят функцията ѝ.

Радиойод тест - изчислява се акумулираната активност в ЩЖ след орално приемане на ^{131}I спрямо стандарт - 100%. Норма: 6-18% /4-6ч./ и 10-30% /24ч/. Повишени стойности са регистрират при болестта на Базедов, токсичен аденом, хашитоксикоза, а намалени – при субакутен тиреоидит, йод-индуцирана и амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.

Каптационен тест с ^{99m}Tc -пертехнетат – норма за натрупване 0.4-2%.

Хипотиреоидизъм

Определение – ниски циркулиращи нива на периферните щитовидни хормони.

Класификация

А/ Първичен хипотиреоидизъм – увреда на щитовидната жлеза

1. Загуба на тиреоиден паренхим:

- след *операция или радиоiodлечение*
- при *автоимунен тиреоидит*, инфилтративни или инфекциозни заболявания

2. Функционални дефекти в синтеза и секрецията на щитовидните хормони – вродени дефекти, йоден недоимък или излишък, лекарства (литий, амиодарон)

Б/ Вторичен (третичен хипотиреоидизъм) – в резултат на увреда на регулаторните функции на хипоталамуса (хипофизата)

1. Загуба на хипофизен (хипоталамичен) паренхим - след *операция, травми, инфекции, инфилтративни процеси или лъчелечение*

2. Функционални дефекти в синтеза и секрецията на ТСХ – вродени *мутации в гени* за рецептора на TRH, на бета-субединицата за ТСХ, на транскрипционни фактори като PROP-1, HESX-1 и други, *лекарства* (допамин, гликокортикоиди)

В/ Периферен хипотиреоидизъм при нормални нива на тиреоидните хормони = *резистентност към действието на щитовидните хормони* (мутации на преносителите MCT8, на ядрения рецептор TR-β)

Честота (табл. 3)

Таблица 3. Приблизителната честота на явния, латентния хипотиреоидизъм и на тиреоидния автоимунитет (положителни титри на аТРО) сред общото население

	Жени	Мъже
Явен хипотиреоидизъм	1.8 – 2.0 %	0.1-0.2 %
Субклиничен хипотиреоидизъм	5.0 – 7.5 %	1.0 – 2.5 %
Положителни анти-ТРО антитела	10 %	3 %

Нововъзникващите случаи на хипотиреоидизъм се оценяват на 4 / 1000 при жените и на 0.6 / 1000 при мъжете.

Клинична картина

При възрастните хипотиреоидизмът се развива бавно и голяма част от пациентите нямата оплаквания. Най-често са налице лесна уморяемост, апатия и безразличие, сънливост, зиморничавост и запек; понякога – отслабване на слуха, склонност към пълнеене, оточност. Близките на пациента обикновено съобщават за прояви от страна на нервната система и психиката - намалени когнитивни възможности, сънливост, брадилалия, намален слух или депресия.

От прегледа прави впечатление общото забавяне на говора и реакциите. Кожата е бледа, хладна, груба, лющеща се. Клепачите, подбедриците и ръцете имат типични твърдо-тестоват

отоци (не остава трапчинка при натиск). Може да се стигне до генерализирана оточност (микседем). В случаите на първичен хипотиреоидизъм е възможно оранжево оцветяване на кожата на дланите поради отлагане на каротиноподобни субстанции.

Характерният фациес на болен с тежък хипотиреоидизъм е показан на фиг. 6.

Фигура 6. Характерният фациес на болен с тежък хипотиреоидизъм.



Налице са типични прояви от страна на сърдечно-съдовата система – синусова брадикардия, глухи сърдечни тонове, диастолна хипертония (понижен контрактилитет в съчетание с повишена периферна съдова резистентност); в тежките случаи – нисковолтажно ЕКГ, холестеролов перикарден и плеврален излив, сърдечна недостатъчност, микседемно сърце (с трудно обратими морфологични изменения – оток и дистрофия на кардиомиоцитите). При изразен хипотиреоидизъм може да се развие перикарден и плеврален, богат на холестерол, излив. В електрокардиограмата се открива нисък волтаж и липса на Т-вълни..

От страна на стомашно-чревната система обикновено е налице запек (муцинозен оток и забавен мотилитет на чревната стена), леко повишаване на телесното тегло. Последното се дължи основно на намалената термогенеза и натрупването на мукополизахариди и задръжка на течности в тъканите и обикновено не надхвърля няколко килограма.

От страна на мускулно-скелетната система се наблюдава мускулна слабост (хипотиреоидна миопатия), адинамия с повишаване на мускулната фракция на СРК (повишава се общата СРК, но не и МВ – фракцията). При децата се наблюдава типичният хипотиреоиден нанизъм (с непропорционално скъсяване на крайниците, за разлика от хипофизния нанизъм).

От страна на хемопоезата се наблюдава лекостепенна нормоцитна хипохромна анемия – резултат от хипоксията и пониженото производство на еритропоетин.

От страна на метаболизма правят впечатление:

- понижена основна обмяна, изявяваща се клинично като понижена телесна температура

- *смесена дислипидемия* – повишаване на LDL-холестерола и триглицеридите (понижено залавяне от рецепторите и клирънс в черния дроб)

- *склонност към хипогликемии или плоска крива* на кръвната захар в хода на перорално обременяване с глюкоза. Причината е влошената резорбция на глюкоза в червата, както и понижената глюконеогенеза и гликогенолиза.

Възможни са прояви от страна и на други ендокринни жлези:

- *галакторея и умерено повишени нива на пролактин* (той се стимулира от повишения при първичен и хипофизен хипотиреоидизъм TRH);

- *ановулаторни цикли, инфертилитет или менорагии* при жените

При **клиничния преглед** следва да се обърне особено внимание на:

1. Кожата, кожните придатъци и лигавиците. При тежък хипотиреоидизъм по външната повърхност на лактите се образува хиперкератоза, която се усеща като мазол.
2. Сърдечно-съдовата система – пулс, артериално налягане, сърдечни тонове
3. Щитовидната жлеза и евентуални очни симптоми

При хората в напреднала възраст обикновено не се открива пълната картина на хипотиреоидизма. Лекият хипотиреоидизъм нерядко се пропуска под рубриката «остаряване». При тежките форми с развитие на сънливост и адинамия е възможно състоянието да се сбърка със старческа депресия.

Диагноза и диференциална диагноза на хипотиреоидизма

Основни са данните от насочената **анамнеза и клиничен преглед**. Наличието на хипотиреоидизъм се потвърждава, респ. отхвърля, чрез **хормонални изследвания**.

За изключване на първичен хипотиреоидизъм е достатъчно установяването на нормална стойност на ТСХ. За доказване на хипотиреоидизма освен ТСХ се измерва свободната фракция на Т₄. Понижените стойности доказват първичния хипотиреоидизъм. Стойностите на Т₃ спадат едва при изявен тежък хипотиреоидизъм, тъй като при по-леките форми повишените нива на ТСХ стимулират периферната конверсия на Т₄ в Т₃. За етиологично изясняване на хипотиреоидизма се определят титрите на антитиреоидните антитела (анти-ТРО и анти-ТГ). Повишението им говори за аутоимунен характер на увреждането на щитовидната жлеза. В случай на ятрогенен хипотиреоидизъм е налице съответна анамнеза (радийодтерапия, операция или лекарства).

При хипоталамо-хипофизна генеза на хипотиреоидизма (вторичен хипотиреоидизъм) обикновено изходното ниво на ТСХ и отговорът му при тест с ТРХ са понижени. При подозрение за вторичен хипотиреоидизъм е необходимо измерване нивата и на периферните тиреоидни хормони.

Хипотиреоидизмът може да се сбърка със *старчески дегенеративни изменения от типа на деменция или депресия*. Микседемът може да бъде сбъркан с други *оточни състояния като*

генерализирана анасарка (вследствие тежка сърдечна недостатъчност или хипопротеинемия) или акромегалия.

Усложнения

Хипотиреоидната (микседемна) прекома и кома е най-тежкото усложнение на хипотиреоидизма и се асоциира с много висока смъртност. Особено застрашени са пациенти с **недиагностициран или недобре лекуван хипотиреоидизъм**. Някои пациенти самоволно спират заместителното лечение с левотироксин и постепенно изпадат в хипотиреоидизъм. Друг вариант е проведена тиреоидектомия без назначени контролни изследвания и заместително лечение.

Ускоряващите настъпването на комата фактори са:

- *хипотермия* (излагане на студ);
- *мозъчносъдови инциденти*;
- *инфаркт на миокарда, изострена сърдечна недостатъчност*;
- *различни инфекции, изгаряния и травми*;
- *лекарства*: амиодарон, анестетици, барбитурати, седативни средства, бета-блокери, фенотиазини, фенитоин, наркотици;
- *метаболитни отклонения*: хипогликемия, ацидоза, хиповентилация, хиперкалциемия.

При това се развиват опасни за живота хиповентилация и хиперкапния, които трябва да бъдат коригирани посредством механично обдишване.

От **физикалния преглед** водеща е общата отпуснатост на пациентите, стигаща до кома с арефлексия. Правят впечатление студената суха и лющеща се кожа, брадикардията (< 55 удара в минута), хипотонията, повърхностното и забавено дишане, хипотермията (аксиларна температура под 35°C), евентуално леката обща оточност, хипо- до арефлексията.

Хипотермията е най-важният и задължителен белег, насочващ към диагнозата. **Сърдечният статус** също е много важен и може да включва брадикардия, кардиомегалия (включително и поради възможен перикарден излив), отслабени тонове (↓ контрактилитет), както и разнообразни неспецифични ЕКГ аномалии: удължаване на QT-интервала и евентуално полиморфна тахикардия (torsades de pointes). Налице е хипотония до колапс с понижен вътресъдов обем. **Белодробният статус** включва хиповентилация, а евентуалното наличие на плеврален излив или асцит допълнително понижава дихателния обем. От страна на отделителната система е налице тежък запек до илеус, ретенция на урина с атония на пикочния мехур. **Неврологичният статус** може да включва и фокални или генерализирани гърчове (до 25% от болните) вследствие на хипонатриемията, хипогликемията и мозъчната хипоксия.

Лечение на хипотиреоидизма

Лечението на хипотиреоидизма е **заместително** и се извършва с Levothyroxinum. Дневната доза се приема еднократно сутрин на гладно, 1/2 час преди закуска с чаша вода. Дневните нужди намаляват с възрастта. При децата те надхвърлят 2 µg на kg телесно тегло, докато при възрастните се колебаят между 1.5 и 1.7 µg на kg, а при лица > 70 години – около

1.3 – 1.5 µg / kg. Заместителното лечение следва да започне с ниска доза (12.5 – 50 µg) и да се увеличава постепенно (с 12.5 – 25 µg) през определен интервал от време (10-14 дни), за да се избягнат сърдечно-съдовите странични ефекти. Оптималната доза е индивидуална и се титрира спрямо стойностите на ТСХ. **Прицелната стойност на ТСХ в общия случай е до 4.0 UI/l.** При лица **под 50-годишна възраст и бременни жени е уместно да се цели ТСХ < 2.5 UI/l.** При еутиреоидни жени с положителни титри на антитиреоидните антитела, които планират бременност, също е уместно да се цели ТСХ < 2.5 UI/l. При възрастни лица над 70-годишна възраст, особено такива с доказана сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест или други тежки заболявания, прицелната стойност на ТСХ е **между 4.0 и 7.0 UI/l.** При тези групи субклиничният хипотиреоидизъм се асоциира с по-добра преживяемост. При такива лица стъпката, с която се увеличава дозата на левотироксина, може да бъде 12.5 mcg и то – на 4 седмици. **Контролно изследване на ТСХ след промяна в дозировката има смисъл след не по-малко от 4-6 седмици** (4-5 полуживота).

При хипотиреоидна кома се прилагат **500 µg Levothyroxin i.v.**, а през следващите 2-3 дни се продължава интравенозното приложение на 100 µg Levothyroxin дневно. След настъпване на подобрене (обикновено след 8-10 дни) може да се премине към перорален прием. У нас липсва венозна форма и левотироксинът се внася през устата (евентуално през стомашна сонда).

При хипотиреоидна кома се прилагат и други животоспасаващи мерки:

- *Механична вентилация*
- *Повлияване на хипотермията (но не и активно затопляне!)*
- *Повлияване на хипонатриемията, хипогликемията и хипотонията*

Провежда се инфузионно лечение с глюкозно-солеви разтвори, например Serum glucosae 5% – около 2-3 литра през първия ден. В първите дни се добавят и дву- или трикратно по 20 mg Methylprednisolone в инфузиите, тъй като е възможно хипотиреоидизмът да е маскирал и съществуваща надбъбречна недостатъчност.

Протичане и прогноза

При адекватно заместително лечение не съществува ограничение на продължителността на живота или физическия капацитет. Предпоставка за това обаче е непрекъснатото достатъчно заместително лечение! ТСХ се контролира 1-2 пъти годишно. Хипотиреоидната кома води до смъртност > 50% дори при адекватно лечение.

Тиреотоксикоза. Хипертиреоидизъм.

Определение. С термина „тиреотоксикоза” се обозначава клиничната картина при излишък на щитовидни хормони в периферията. В повечето случаи е налице и повишена функция на щитовидната жлеза, хипертиреоидизъм. Тиреотоксикоза без хипертиреоидизъм има например при ятрогенната тиреотоксикоза в резултат на предозиране с тиреоидни хормони ("Hyperthyreosis factitia").

Честота. Честотата на хипертиреозидизма (болестността) сред общото население варира от 0.5 % до 0.7 %; още толкова са субклиничните форми. Съотношението жени : мъже надхвърля 1 : 3. Нововъзникналите случаи (заболеваемост) са около 1/1000 жени годишно.

Класификация

1. Тиреотоксикоза с хипертиреозидизъм

а/ автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: Базедова болест, тиреодит на Хашимото.

б/ автономни заболявания:

- възли на щитовидната жлеза - токсичен аденом, единичен или множествени хиперпластични възли;

в/ съчетание от възли и автоимунно стимулиран паренхим – синдром на Marine-Lenhart

г/ йод-индуциран хипертиреозидизъм – Йод-Базедов

д/ ТСХ-индуциран хипертиреозидизъм (изключително рядък): при ТСХ-продуциращ хипофизен аденом

2. Тиреотоксикоза без хипертиреозидизъм

а/ при разпад на тиреоиден паренхим и попадане на хормони в кръвното русло: подостър тиреодит на де Кервен, пострадиационен или постпартален тиреодит;

б/ екзогенен внос на неадекватно високи дози щитовидни хормони (hyperthyrosis factitia).

Клинична картина

Субективните оплаквания на пациента включват симптоми от различни системи:

1. Нервно-психични оплаквания

Пациентите съобщават за повишено нервно-психично напрежение, раздразнителност или избухливост, емоционална нестабилност, плачливост, безсъние. Обективизация на тази свръхвъзбудимост може да се постигне като пациентите се изследват за наличие на тремор на ръцете при затворени очи, с протегнати напред ръце и разперени пръсти. При възрастни хора може да се стигне до невъзможност за хранене поради треперене на ръцете с приборите за хранене, промяна в почерка и други.

2. Мускуло-скелетни оплаквания

При тежките форми е налице мускулна слабост, придружена с кахексия (тиреотоксична миопатия). Тя засяга проксималните мускулни групи и се обективизира с невъзможност за самостоятелно изправяне от клекнало положение. Мускулната слабост, особено в съчетание със спадане или изоставане на горните клепачи при поглед надолу налага понякога да се прави диференциална диагноза с миастения гравис (ЕМГ, антихолинестеразни антитела!).

3. Сърдечно-съдови прояви (изключително важни за оценка на тежестта на тиреотоксикозата и опасността за здравето)

Клинично пациентите се оплакват най-често от сърцебиене, задух, уморяемост и слабост. При по-нататъшната анамнеза и преглед се откриват:

а/ *Синузова тахикардия, евентуално с екстрасистолна аритмия или надкамерни тахикардии*, трептене или мъждене. Особеното при синусовата тахикардия е, че тя е

постоянна, включително и в покой или легнало положение, както и по време на сън. Тахикардията се толерира много по-лесно от младите хора и особено жените. В напредналите случаи е възможно да се появят ритъмни нарушения – главно от надкамерен тип (в до 15 % от тиреотоксичните лица, особено по-възрастните).

б/ *Артериална хипертония* - Повишаване на систолното и понижаване на диастолното налягане (симптом на Pende). Дължи се на увеличаване на контрактилитет и ударен обем на сърцето при намалено периферно съдово съпротивление.

в/ Прояви на *сърдечна недостатъчност, кардиомегалия* (тиреотоксично сърце). Тази сърдечна недостатъчност е резистентна на лечение с диуретици и кардиотоници, а се повлиява най-добре от бета-блокери.

г/ Влошаване или изява на дотогава субклинична коронарна болест – поява или влошаване на *стенокардна симптоматика* в резултат на симпатикотонията, повишения сърдечен минутен обем и кислородни нужди на миокарда.

4. Стомашно-чревни оплаквания

Типично за тиреотоксикозата е *отслабването на тегло* (= загуба на телесно тегло с > 3 kg за 1 месец) при запазен и дори увеличен апетит. Едновременно с това *зачестяват изхожданията по голяма нужда*, развива се хипермотилитет на червата. В тежките случаи се стига до многократни диарични изхождания, основно след хранене, водещи до електролитни нарушения, дехидратация и кахексия.

5. Прояви на хиперметаболизъм

а/ поради повишена основна обмяна и термогенеза пациентите се оплакват от *непонасяне на топлина, потливост*. Жените съобщават за топли вълни (в DD - перименопаузална симптоматика).

б/ повишената обмяна в костите, повишената загуба на калций с урината се съпровожда с *понижение на костната минерална плътност и повишен фрактурен риск*.

6. Кожни промени

В редица случаи е налице *овлажняване на кожата, с изразен червен дермографизъм*. Част от пациентките се оплакват от *разреждане и засилено окапване на космите* на главата и тялото. В редица случаи е налице и автоимунно кожно заболяване – *витилиго или алопеция ареата*. Съществува специфично кожно засягане при тиреотоксикоза с автоимунна генеза – „*претибиален мискедем*”. При това рядко нарушение кожата на предната повърхност на подбедриците е груба, оточна, надигната, като „*портокалова кора*”. По подобен тип могат да бъдат засегнати пръстите на ръцете – „*тиреотоксична акропахия*”.

7. Очни симптоми

Екзофталмът (изпъкването на очните ябълки), сълзенето и дразненето по типа на „*чуждо тяло*” са чести явления при изявената тиреотоксикоза. *Класическите очни симптоми* (на: Далримпъл – очите са широко отворени и се вижда склерата над ириса; Грефе – изоставане на горния клепач при поглед надолу; Жофроа – липса на набръчкване на челото при поглед нагоре) са израз на симпатикотонията и се наблюдават в над 60 % от болните с тиреотоксикоза и в над ¾ от онези с автоимунна тиреоидна болест. Появата на оток или признаци на възпаление (хемоза, зачервяване) на периорбиталните меки тъкани, на повишено вътреочно налягане или болки в булбуса, на засягане на очедвигателните мускули (двойно

виждане, позиционен страбизъм) е доказателство за наличие на втора асоциирана аутоимунна болест - тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО).

8. Симптоматика от страна на щитовидната жлеза

Част от болните забелязват *изпъкване на шията* в областта на щитовидната жлеза. Други съобщават за чувство на *чуждо тяло или стягане в областта на шията*. По принцип само много големите и много твърдите струми могат да създадат чувство на дискомфорт. В класическия случай следва да се прави диференциална диагноза с „globus hystericus” – спазъм на фарингеалната и ларингеална мускулатура при тревожно-напрегнати и панически състояния.

9. Хормонални промени

а/ *от страна на половата система*. При жените често се развиват *менструални нарушения* – главно по типа на хиперменорея и полименорея; при мъжете - *еректилна дисфункция*.

б/ *от страна на въглехидратната обмяна* - ускорена резорбция на въглехидратите.

Описаните клинични белези се откриват при различните форми на тиреотоксикоза, но **едновременното им наличие не е задължително**. При възрастните хора с автономно заболяване на щитовидната жлеза (възли) са чести *олигосимптомните и моноформите*.

Акценти от клиничния преглед при съмнение за тиреотоксикоза

При прегледа на болния с тиреотоксикоза се обръща особено внимание на: нервната и психична система; сърдечно-съдова система; стомашно-чревна система; кожа и придатъци; очна симптоматика и щитовидна жлеза.

При физикалното изследване се търсят:

1. *Вид на кожата при допир* – *топла, влажна и мека ("кадифена кожа")*.

Установяването на влажни, но хладни длани при суха кожа на предмишницата е указание за вегетативна дистония (а не на тиреотоксикоза) и се търси евентуално тревожно или паническо разстройство.

2. *Характеристики на пулса* - *повишена пулсова честота с повишена амплитуда в покой* (напр. след 5 min. в седнало или легнало положение) = *pulsus celer et altus*. В тежките случаи на тиреотоксично сърце е възможно да са налице *екстрасистоли* или сърдечният ритъм да не е синусов.

3. *Артериално налягане* –склонност към ниска диастола (≤ 60 mm Hg) при повишена систолна стойност (≥ 140 mm Hg) = симптом на Pende.

4. *Аускултация на сърцето* – често се установява *холисистолен шум* на широка основа с пропация по хода на каротидите. Той е *функционален*, дължи се на завихрянията на кръвта в резултат на хиперкинетизма и изчезва след излекуване на тиреотоксикозата. При тиреотоксично сърце е възможно да се установи кардиомегалия, приглушени тонове.

5. *Тремор на ръцете при затворени очи и разперени пръсти*.

6. *Очни симптоми* (проследява се движещ се пръст нагоре, надолу и настрани на разстояние около 40 см от лицето на пациента). Да се търсят активно признаците на ендокринната офталмопатия (парези на очевдигателни мускули - наблюдава се изоставане на окото при следене на движещия се пръст; перибулбарен оток; конюнктивална инекция).

7. Палпация на щитовидната жлеза. Тя може да се извърши по няколко начина:

а/ лекарят стои зад пациента, палците на двете му ръце са поставени върху спиозните израстъци на шийните прешлени, а с показалеца и средния пръст се палпират двата лоба на жлезата.

б/ лекарят стои пред пациента и палпира жлезата с палците си, останалите пръсти са поставени отзад на шията.

в/ жлезата се палпира отпред с една ръка като тя попада между палеца и останалите пръсти.

Степените на гушавост по по СЗО са 3 като една от тях има подгрупи а/ и б/):

Степен I-A: Жлезата се палпира увеличена, но не се вижда.

Степен I-B: Жлезата се палпира увеличена и се вижда при екстензия на шията назад.

Степен II: Жлезата се палпира увеличена и без преглъщане, и се вижда в обичайна позиция на шията.

Степен III: Жлезата се палпира увеличена и се вижда от няколко метра като деформира шията.

Палпацията на щитовидната жлеза по описаните скали надценява наличието на струма и дава фалшиво положителни резултати.

Клинична тежест на тиреотоксикозата

Степените на тежест на тиреотоксикозата се определят от загубата на телесно тегло и пулсовата честота, както е показано в таблица 4.

Таблица 4. Клинична тежест на тиреотоксикозата

	Загуба на телесно тегло спрямо изходното	Пулсова честота в покой
Лека форма	< 10 %	< 100 / min.
Умерено тежка	10- 20 %	100 – 120 / min.
Тежка форма	> 20 %	> 120 / min.

Диагноза

Първа стъпка – доказване на тиреотоксикозата въз основа на внимателно снетата анамнеза и клиничен преглед (кожа, пулсова честота, тремор на ръцете, очни симптоми и други). За **изключване на тиреотоксикоза** е достатъчно доказване на нормално ниво на ТСХ. За **доказване на тиреотоксикозата** е необходимо доказване на повишен свободен Т₄. Свободен Т₃ се изследва при токсични възли или рецидив на Базедова болест (Т₃-токсикоза). При нормални нива на периферните хормони, но потиснат ТСХ е налице "*латентен хипертиреоидизъм*".

Втора стъпка – поставяне на етиологична диагноза

Решаващи са ехографията на щитовидната жлеза и изследването на антитиреоидните антитела. В редки случаи за допълнително разграничаване на Базедова болест от аутоимунен

тиреоидит или на множествени възли от анти-ТРО-отрицателен аутоимунен тиреоидит се налага цитологично изследване след ТБ.

Фигура 8. Алгоритъм за етиологична диагностика на най-честите причини за тиреотоксикоза



По-редки възможности е да се открие *подостър тиреоидит* (с характерна ехографска картина на облаковидни хипоехогенни участъци в щитовидната жлеза), или безболков тиреоидит (ехографска картина като при подостър или аутоимунен тиреоидит).

Допълнителни лабораторни изследвания

1. Лекостепенна нормоцитна, хипохромна *анемия*
2. Преходни *повишения на кръвната захар или големи колебания* – особено в хода на глюкозно обременяване (островърха крива – отскачане на 30 и 60-а минута и рязко спадане до нормални и дори ниски стойности на 120 минута).
3. *Повишение на чернодробните ензими (ASAT, ALAT)*, което може да стане причина за объркване с чернодробно заболяване. Касае се за стеатохепатит в резултат на засиленото подаване на мастни киселини и ускорен метаболизъм.
4. *Понижение на общия холестерол* – от ускорения метаболизъм.
5. *Преходна хиперкалциемия и повишение на алкалната фосфатаза* – резултат от твърде високия костен turnover.
6. *Хипокалиемия* – в тежки случаи с диарични изхождания и електролитни загуби.

Всички тези отклонения се нормализират след овладяване на тиреотоксикозата.

Диференциална диагноза на тиреотоксикозата

Клиничната картина на тиреотоксикозата най-често включва **изпотяване, сърцебиене, чувство на напрежение**. Това е и причината диференциална диагноза да се прави основно с две други състояния с подобна клинична картина:

1. Панически атаки или тревожна напрегнатост със или без депресия. Важно е да се има предвид, че при тиреотоксикозата умората е предимно вечер, докато при депресии и неврози - предимно сутрин. При последните пулсът се участва само при психическо напрежение, а дланите обикновено са потни, но хладни (вегетативна дистония), като кожата нагоре по предмишницата е без промени. Чувството за задушаване при тези болни се дължи на наличието на „globus hystericus” – несъзнателен спазъм на шийната мускулатура.

2. Менопауза или перименопауза. От физиологична гледна точка менопаузата се възприема от хипоталамуса като «катастрофално» събитие – отпадане на яйчниковата функция. Повишаването на LH и FSH се съпровожда и от невро-вегетативни оплаквания, психично напрежение, емоционална нестабилност, непонасяне на топлина или „топли” вълни.

Допълнително често се налага да се прави диференциална диагноза на **очните, стомашно-чревни или сърдечни оплаквания**, например:

3. Тиреоид-асоциираната офталмопатия налага разграничаване с други заболявания – тумори на орбитите, миастения гравис и други.

4. Органично сърдечно заболяване може да протича с ритъмни нарушения или сърдечна недостатъчност.

5. Хронична диария с малабсорбция – глютенена ентеропатия или друга патология

6. Кахексията налага да се мисли за anorexia nervosa или подлежащо малигнено заболяване.

Усложнения при нелекувана или дълготрайна тиреотоксикоза

1. Тиреотоксично сърце.

Излишъкът на щитовидните хормони води до:

- * директни ефекти върху миокарда
- * повишена бета-симпатикусовата активност (↑ синтез на бета-рецептори);
- * понижаване на съдовата резистентност и повишаване на кислородните нужди

В началото се развива синусова тахикардия с повишен контрактилитет, но скъсено време на диастолично пълнене. Постепенно се развиват ритъмни нарушения, клапни промени със или без регургитация. В напредналите стадии се касае за тежка дистрофия на миокарда с клиничната картина на дилатативна миокардиопатия и резистентна на лечение с диуретици *застойна сърдечна недостатъчност* обичайно на фона на *хронично предсърдно мъждене*. Възможно е да се появи и *коронарна симптоматика* (поради понижен минутен обем).

Лечението му съвпада с това на тиреотоксикозата – *тиреостатици и високи дози неселективни бета-блокери*. Диретиците, кардиотониците са без съществен ефект. Може да се прилагат калциеви антагонисти от недихидрипиридинов тип, ACE-инхибитори, осъществява се калиева суплементация.

2. Тиреоид-асоциирана офталмопатия.

Касае се за втора, асоциирана с автоимунните тиреоидни заболявания болест, която ще бъде разгледана отделно.

3. **Вторична остеопороза с фрактури** – последица от активирането на системата RANK – RANK-лиганд и остеокластната резорбция.

4. **Тиреотоксична криза**

Тиреотоксичната криза представлява опасно за живота влошаване на тиреотоксикозата. Тя може да настъпи както при автономните, така и при автоимунните заболявания на щитовидната жлеза. **Отключващи фактори** могат да бъдат недостатъчната тиреостатична терапия или други заболявания, най-често такива с фебрилитет и възпаление, оперативни намеси и други. У нас все още се срещат случаи на нелекувана тежка тиреотоксикоза, както и проведени оперативни намеси на фона на неадекватно лекувана тиреотоксикоза или на латентен хипертиреозидизъм. Честа причина е приложението на йод-съдържащи препарати (например за рентгено-контрастни изследвания) при неразпознатата свръхфункция на щитовидната жлеза.

При *прегледа* са типични адинамията до прострация с тремор и хипертермия (до 39-40°C), екстремната тахикардия с чести ритъмни нарушения, евентуалното повръщане с дехидратация. Обикновено болните са кахексични или с нисък индекс на телесна маса поради хиперметаболизма. Налице е тежка миопатия с тежка мускулна слабост. Насочващи към *щитовидна патология белези са екзофталмът* (или признаци на тиреоид-асоциирана офталмопатия), *увеличената щитовидна жлеза* (дифузна или възлеста гуша). Появата на повръщане, срив на артериалното налягане и диселектролитемия говорят за изчерпване на кортизоловите резерви и поява и на надбъбречна недостатъчност, която влошава прогнозата.

От клинична гледна точка се описват **3 степени на тежест** на тиреотоксичната криза:

⇒ I стадий: **тахикардия над 150 удара в мин, ритъмни нарушения**, хипертермия, адинамия, **дехидратация, засилен тремор**, общо неспокойствие;

⇒ II стадий: симптоми, характерни за I стадий, **плюс нарушено съзнание** – сомнолентност, ступор, дезориентация за време и място;

⇒ III стадий: симптоми като при I стадий плюс пълна загуба на съзнание (кома).

Напредналата възраст влошава прогнозата на всички стадии, поради което те се подразделят на 2 групи: *група А (под 50-годишна възраст) и група В (над тази възраст)*.

Особено важно е да се знае, че **тиреотоксичната криза е клинична диагноза!** Тя се поставя въз основа на описаната по-горе клинична симптоматика. Тежестта ѝ не корелира със серумните нива на тиреоидните хормони, но във всички случаи те са извън референтните граници.

От *общите изследвания* прави впечатление ниското ниво на серумните липиди, евентуалната хемоконцентрация (дехидратация), хипонатриемия с хиперкалиемия и метаболитна ацидоза, повишени нива на ALAT и ASAT, но няма сигурни насочващи изследвания. Задължително е да се отдели и серум за изследване на TSH, fT4, но *лечението започва без изчакване на хормоналните резултати*.

Тиреотоксичната криза е **животозастрашаваща ситуация!** Тя се лекува по правилата на интензивната медицина като освен тиреостатичното лечение особено внимание се отделя на общите мероприятия.

Лечение на тиреотоксикозата – основни принципи

Целта на лечението е:

- да се контролират клиничните признаци,
- да се потисне продукцията на щитовидни хормони,
- да се излекува подлежащия органичен процес или да се намали обемът или активността на функциониращия тиреоиден паренхим

Лечението на тиреотоксикозата **включва следните принципи на поведение:**

1. *Консервативно лечение* с медикаментозни средства - тиреостатици,
2. *Радикално лечение* - оперативна намеса и радиојодтерапия.

Лечението на тиреотоксикозата обикновено протича на **два етапа:**

1. Овластяване на тиреотоксикозата и *поддържане на еутиреоидизъм*.
2. *Опит за излекуване* – посредством радикално лечение или дългосрочно поддържане на еутиреоидно състояние. В САЩ най-предпочитана е терапията с ¹³¹I. В Европа и Япония по-предпочитани са антитиреоидните медикаменти (АТМ) и оперативният подход.

Лечение с тиреостатици

Използваните в практиката тиреостатици са от две химични групи:

- **тионамиди:** Methimazol (*Metizol tabl. 5 mg*), Thiamazol (*Thyrozol tabl. 5 mg*) и Carbimazol (не присъства на нашия пазар)
- **тиоурацили:** Propylthiouracil (*Propycil, tabl. 50 mg*)

Като **резервни средства** при наличие на противопоказания или свръхчувствителност към горните две групи лекарства се прилагат литиеви препарати (Lithium carbonicum, *Normothymin® tab. 300 mg*).

Основното **въздействие** на тиреостатиците е да **блокират органификацията и купелуването** в хода на синтеза на щитовидните хормони.

Основните нежелани странични действия на тиреостатиците включват:

- *стомашно-чревни явления* – главно болки, спазми, колики (по-чести при тионамидите)
- *артралгии* (изискват добавяне на НСПВС, не налагат непременно спиране на лечението)
- *кожни реакции* – еритем, макулозни обриви; главно по типа на фотоксичност. Те много често се бъркат с алергия към препарата ! По принцип налагат добавяне на антихистаминов препарат и не налагат непременно спиране на лечението. Смяната на групата тиреостатик не винаги облекчава оплакванията, тъй като е възможна и кръстосана реактивност.
- **Чернодробна увреда** – тя може да настъпи по типа на цитолиза (↑ ASAT, ALAT; ASAT > ALAT) и токсичен хепатит (по-типичен и особено опасен при лечение с Propycil!); както и по типа на холестаза (↑билирубин, GGT) – по-често при тионамидите. Описани са случаи на *остра чернодробна дистрофия, недостатъчност и смърт в резултат на лечение с Propycil* !!! Затова преди и по време на лечението се налага да се изследват чернодробните ензими и билирубинът. Следи се за клинични признаци на нарушение на чернодробната функция – пруритус, иктер, светли изпражнения, тъмна урина, ставни болки, коремни болки, гадене, анорексия или слабост.

- **Потискане на хемопоезата** – главно на бялата кръвна редица. Описани са неутропения (в до 2-3 %) и агранулоцитоза (в до 0.2 – 0.4 %). Това странично действие е по-изразено при лечение с Propylcil!. Потискането на хемопоезата се проявява в 2 форми: дозозависима (среща се и при много малки дози, обикновено при първо-второ приложение) и дозо-независима (наблюдава се само по време на високодозиранието лечение, но не и при ниски поддържащи дози). Това странично действие налага мониториране на левкоцитите – на 7-10 дни в началото на лечението с високи дози (до към 45-ия ден). При спад на левкоцитите под $3.0 \times 10^9 / \text{ml}$ е задължително осъществяването на диференциално броене. Абсолютната неутропения (абсолютен брой гранулоцити < 500 клетки $\times 10^9 / \text{l}$) е императивно показание за спиране на лечението с тиреостатика! Тогава се прилага друг лечебен подход, както и стимулатори на бялата кръвна редица (колонио-растежни фактори). При поява на фебрилитет, болки в гърлото и признаци на инфекция на фона на лечение с високи дози тиреостатици е необходимо спешно да се изследват левкоцити за изключване на това потенциално смъртно усложнение!

Схемите за приложение на тиреостатичното лечение са две:

1. *Подход с титриране на дозата и ниска поддържаща доза.* Това е класическият подход (при всички форми на тиреотоксикоза), при който се започва с доза от 6-10 табл. тиреостатик за около 2 седмици, след което дозата се намалява с по 1 табл. на 7-10 дни. Изходната доза се определя в зависимост от клиничната тежест на тиреотоксикозата, големината на струмата (по-високи дози при струми над 30-40 ml), телесното тегло на пациента. Когато се достигне дневна доза от 2 табл. се контролира fT4. Тогава се решава на каква поддържаща доза да остане пациентът – средно $\frac{1}{2}$ до 2 табл. дневно (най-често 1 табл.). Недостатък на този подход е, че се налага чест хормонален контрол (титриране) и може да се допусне ятрогенен хипотиреоидизъм.

2. *Подход с блокиране и пълно заместване (block and replace) – само при аутоимунни болести на щитовидната жлеза!* При този подход се започва с висока доза тиреостатик, например 6 табл., като поддържащата доза е не по-ниска от 4 табл. (пълно блокиране на жлезата). От 15-ия ден се започва заместване с 50 mcg левотироксин, а след 30-ия ден – със 100 и повече (пълно заместване - средно 1.5 mcg / kg телесно тегло). Този подход няма предимства по отношение на потискане на евентуален аутоимунен процес, но осигурява *предпазване от ятрогенен хипотиреоидизъм* (който е много неблагоприятен за аутоимунната компонента). Предимство е нуждата от по-рядко хормонално проследяване, недостатък е по-високата доза тиреостатик (риск от дозо-зависими странични действия, по-висока цена на лечението).

Като *компромисен вариант* понякога в хода на класическата титрираща схема на тиреостатично лечение след даден момент (след регистриран ятрогенен хипотиреоидизъм или тенденция за бързо спадане на fT4) към ниската доза тиреостатик (1-2 табл. дневно) се добавя и ниска доза левотироксин (25-50 mcg дневно).

Избор на тиреостатик

Препарат на първи избор са тионамидите! *Propylcil* се ползва само в първия триместър на бременността и в редки случаи – като препарат на втори избор!

Хирургично лечение

Показания за хирургично лечение - то се предпочита при по-млади пациенти (<50-годишна възраст), по-големи и много активни струми или при подозиран неуспех от консервативното лечение:

1. Всички случаи на **Базедова болест, ако:**
 - след 2-годишно последователно лечение с поддържане на еутиреоидизъм *титрите на ТРАТ остават високи* или след спиране на лечението е настъпил рецидив на тиреотоксикозата;
 - е налице *голяма компресираща околните структури струма* или пък се появяват *растящи възли*
 - е трудно да се овладее *хипертиреоидизмът с медикаментозни средства*, има противопоказания или свръхчувствителност към тях.
 - е налице *голяма струма (с обем > 30 ml)*, *титрите на ТРАТ остават високи по време на лечението* или има *добавена тежка ТАО* (опасност от изостряне при РЙЛ)
2. Всички случаи на **възли на щитовидната жлеза:**
 - при *съмнение за злокачественост*
 - при *размери > 3 cm*
 - при пациенти *под 50-годишна възраст и наличие на автономни участъци*, предизвикващи хипертиреоидизъм

Подострият и хроничният тиреоидит не подлежат на оперативно лечение. Тиреоидитът на Хашимото, съчетан с поява на истински възли, налага ТБ за оценка на доброкачествеността им и в случай на най-малко съмнение – оперативна намеса.

Противопоказанията за хирургично лечение на заболяванията на щитовидната жлеза са основно две:

1. *Свързани с общото състояние на пациента – напреднала възраст (над 75-80 години), тежки придружаващи заболявания (сърдечна, дихателна, чернодробна или бъбречна недостатъчност);*
2. *Наличието на флоридна тиреотоксикоza.*

Оперативните интервенции върху щитовидната жлеза следва да се извършват на **фона на еутиреоидно състояние**. Когато се отстранява *единичен възел или добре отграничени възли*, операцията може да се извърши *веднага след достигане на еутиреоидизъм*; при токсична мултинодозна струма или *Базедова болест* е уместно оперативната намеса да се извърши *3 до 6 месеца след достигане на еутиреоидизъм*. **Оперативната техника и обемът на операцията** се определят от ендокринния хирург. Когато щитовидната жлеза е засегната от дифузен процес (Базедова болест или мултинодозна струма), се предпочита тотална или близка до тотална тиреоидектомия. При наличие на единични възли (доброкачествени) се извършва енуклеация на възела или частична резекция на щитовиден лоб. При злокачествени възли обемът на операцията се определя от оценката на риска и малигнения потенциал –

нисък риск (резекция на лоб), среден риск – тотална тиреоидектомия плюс лимфаденектомия по срединната линия, висок риск - тотална тиреоидектомия плюс експлоративна цервикотомия и отстраняване на лимфни възли.

Усложненията при операциите на щитовидната жлеза зависят главно от опита, търпението и техниката на хирурга:

1. Усложнения, свързани с анестезията
2. Кръвоизлив по време на или след оперативната намеса (< 1-2 %).
3. Следоперативен хипопаратиреоидизъм –при отстраняване на всички жлези или прекъсване на кръвоснабдяването им (< 10 %).
4. Увреда на рекурентни нерви или техни клончета –афония или дисфония (<3 %).
5. Инфекция на раната или поява на некозметични келоиди

Радиойодлечение

Целта на радиойодлечението също е да се редуцира функцията на паренхима, но посредством увреждащото ДНК действие на поетия от тиреоцитите радиоизотоп.

Показани за радиойодлечение са случаите на хипертиреоидизъм при:

1. Малки струми (<20 ml) в съчетание с *възраст > 50 години*, при които оперативното лечение би създавало ненужни рискове.
2. Пациенти в напреднала възраст (>75-80 год.) или в увредено общо състояние (с *висок оперативен риск*), независимо от големината на струмата.
3. *Рецидивни струми* – при рецидив след предшестващо оперативно или радиойодлечение.

Съвременните становища позволяват осъществяване на радиойодлечение след 30-годишна възраст, като се прилагат щадящи дози. В рамките на 1 година след радиойодлечението не се препоръчва забременяване при жените във фертилна възраст.

За да се осигури добра каптация на радиойода се изисква пациентите да не са приемали поне 2-3 седмици предварително лекарства или храни, подтискащи йодната каптация. *Тиреостатиците се спират 3-5 дни предварително и при възможност се рестартират в пониска доза поне 10-14 дни след лечението.*

Радиойодлечението може да се осъществи на фона на субклиничен хипертиреоидизъм, особено ако се касае за токсични възли. С това, обаче се увеличава риска да се развие пострадиационен тиреоидит с преходна тиреотоксикоза (от разпада на клетките), която да наложи лечение с бета-блокери и евентуално дори кортикостероид за кратък период от време.

Очакваните от радиойодлечението **резултати** са:

- *понижаване функцията на жлезата:* в края на 1-вата година около 10 % от пациентите развиват хипотиреоидизъм, с всяка следваща година се добавят нови 5 %, така че към края на 10-тата година се очаква поне 50 % от пациентите да са хипотиреоидни. Задължително е проследяването на ТСХ и fT4 на 3-ия, 6-ия месец след радиойодлечението, а след това – 1 път годишно, евентуално да се стартира заместително лечение.

- *намаляване обема на паренхима* – описани са редукции с до 30 % в рамките на 1-2 години.

Други методи за радикално лечение

Като алтернатива на класическите операции на щитовидната жлеза се явяват *микрохирургични, лапароскопски и други щадящи оперативни техники*. За редукия на функциониращия паренхим се прилагат и *алкохолизация* (например на токсични възли), *лазерна деструкция или високочестотен терапевтичен ултразвук*. Опитът с последните две техники за контролирано разрушаване на тиреоиден паренхим у нас още е твърде ограничен.

Лечение на тиреотоксичната криза

Тиреотоксичната криза е животозастрашаваща ситуация! Тя се лекува по правилата на интензивната медицина като освен тиреостатичното лечение особено внимание се отделя на общите мероприятия.

Медикаментозно лечение на първи избор:

1. Глюкокортикоиди (животоспасяващи, с бързо действие) – тиреотоксикозата изразходва наличния в организма кортизол):

- първоначално **1 mg Methylprednisolon/kg телесно тегло i.v.**, след това – същата доза в 24-часова инфузия

2. Йодни препарати (блокират веднага секрецията на тиреоидни хормони и йодната помпа):

- Ползват се йод-съдържащите рентгеноконтрастни вещества – например **1-2 g натриев хипоидат i.v.** или *per os* след уточняване на бъбречната функция (противопоказани при бъбречна недостатъчност).

- Други опции са **5 %-ен воден разтвор на калиев йодид в калиев йодат (Луголов разтвор)** – по 30-40 капки дневно *per os* за 3-4 дни; или **Amiodarone 1200 mg i.v.** в първите 24 часа

3. Тиреостатик (начало на действие след няколко дни):

- **Methimazol или Thiamazol:** първоначално **80 mg i.v.**, а след това – до **240 mg/24 ч.** (6x40 mg) *i.v.* (**Favistan® ампули** - у нас не са регистрирани), или

- **Methimazol (Methizol®, Thyrozol® таблетки) per os** – **50-60 mg** в първия ден и **40 mg** в следващите дни (евентуално стрити на прах и въведени през стомашна сонда) или **Propylthiouracil 600 mg/24 часа** (при липса на чернодробно заболяване).

Допълнително медикаментозно лечение:

- **4. бета-блокери:** например **1-5 mg Propranolol** (**Obsidan® ампули 5 ml, 5 mg**, разтворени във физиологичен разтвор до 20-50 ml) **бавно венозно (за 2-3 минути)**. Целта е сърдечната честота да се понижи до **около 120-130 удара в минута**.

- **5. бензодиазепини**, например **Diazepam amp. 10 mg** (в **10-20 ml физиологичен разтвор бавно i.v.**) – на всеки **6-8 часа в първите 2 денонощия**.

- Продължителна инфузия с **хепарин** за профилактика на тромбози; целта е парциалното тромбoplastиново време да се удължи **1½ до 2 пъти** от нормалното (INR 2-3.5).

Други важни мероприятия:

- Заместително лечение с **водни и електролитни разтвори (4-6 l за 24 ч)** – предпочитани са глюкозно-солевите разтвори, например **Serum glucosae 5%**)

- Парентерално хранене
- Лечение на хипертермията с физикални средства (например с банки с лед)
- Антибактериално лечение при всяко съмнение за бактериална инфекция
- Общи мерки (профилактика на декубитуса, трахеален тоалет)

Автоимунни тиреоидни заболявания (АТЗ)

Автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) са: Базедова болест (наричана още болест на Грейвс, Graves), автоимунен тиреоидит и постпартален тиреоидит. Те имат общи имунологични и морфологични характеристики, както и генетична предразположеност.

Базедова болест (болест на Грейвс, Graves disease)

Болестта е описана почти едновременно от von Basedow и Graves през 30-те години на XIX век. По света е по разпространено англоезичното ѝ название, но по традиция у нас се ползва терминът Базедова болест.

Определение - орвано-специфично автоимунно заболяване със стимулиращи тиреоидния паренхим антитела и последващи хипертиреозидизъм, асоцииран понякога с офталмопатия, дермопатия или акропахия.

Честота - До 2.7 % от жените и до 0.7 % от мъжете може да се разболеят в хода на живота от Базедова болест. Съотношението жени : мъже е около 8 до 10 към 1. Пикът на заболеваемостта е между 40 и 50-годишна възраст.

Етиология и патогенеза

Участват **2 вида фактори**: наследствени (с до 80 % участие) и от околната среда (с до 20 % участие):

1. Генетичното предразположение към развитие на Базедова болест включва носителство на гени от HLA-системата. Класически ген е HLA-B8 от клас I; днес се обръща по-голямо внимание на клас II. Носителството на HLA-DR3 повишава десетократно риска от развитие на Базедова болест, HLA-DR4 – двукратно, а HLA-DR5 и локуси DQA1*0501 и DRbeta 1*07 се явяват протективни. Друг подозиран ген е CTLA-4, който кодира «втори» сигнал след свързването на антиген-представящата клетка с Т-лимфоцита и така дава сигнал за по-нататъшна имунна реакция.

2. Фактори от страна на околната среда

Значение имат стресът, тютюнопушенето (увеличава поне трикратно риска от поява на АТЗ или ТАО и влошава прогнозата). При молекулярната мимикрия епитопи на даден бактерия (например *Yersinia enterocolitica*) или вирус (например вирусът HLTV1) имитират тиреоидни антигени или образуват химерни белтъци заедно с тях, което отключва автоимунитета. Йодната суплементация се асоциира с повишена честота на АТЗ, вероятно поради промяна в имуногенността на тиреоглобулина. Приложението на алфа- или бета-интерферон (за лечение на вирусен хепатит или мултипла склероза), както и на колониио-стимулиращи фактори (при хематологични заболявания) могат да отключат АТЗ.

Автоимунната реакция преминава през няколко **етапа**: *презентация на аберантни или твърде многобройни антигени по повърхността на тиреоцитите; липса на имунен толеранс*

(не са загинали автореактивните Т-лимфоцити или пък на по-късен етап се е появил патологичен автореактивен клон лимфоцити); стимулация на имунен отговор от *външни фактори* (повишена антигенна презентация при разрушаване на тиреоиден паренхим под влияние на молекулярна мимикрия, цитокини, интерферон и други).

Класическите теории на Volpe и Botazzo акцентират върху дефекти на активиращите Т-хелпери или на Т-супресорите.

Особености в клиничното протичане на Базедовата болест

Базедовата болест обикновено се извявява с *разгънатата картина на тиреотоксикоза*. От момента на поява на положителни титри на ТРАТ до изявата на тиреотоксикозата обикновено минават седмици и максимум месеци, тоест *еволуцията на болестта е бърза* и почти винаги (> 95-97 %) се касае за хипертиреоидизъм. *Типична е асоциацията с ТАО или други автоимунни болести*. Появата на очни симптоми и особено на класическа ТАО в съчетание с хипертиреоидизъм означава с над 90%-на сигурност, че се касае за Базедова болест (около 5 % от случаите на ТАО се асоциират с автоимунен тиреоидит, и около 5 % са еутиреоидни).

Типичното за Базедовата болест антитяло е ТСХ-рецепторното (ТРАТ), откриват се и други **антитиреоидни антитела** – *анти-тиреопероксидазни (аТРО) в до 70 % и анти-тиреоглобулинови (аТГ) в до 50 %*. Базедовата може да се съчетае с наличие на **органоспецифични антитела към други тъкани**, включително и с разгърнатата клинична картина на други автоимунни болести. Типично е съчетанието с витилиго, захарен диабет тип 1, Адисонова болест или ранна менопауза, витамин В12-дефицитна анемия и други. Базедовата болест е характерен компонент на плуригландуларните автоимунни синдроми тип II и III.

Особености в лечението на Базедовата болест

Вероятността Базедовата болест да бъде излекувана при правилно и последователно медикаментозно лечение е около 50 %, ако се касае за първи пристъп. При втори пристъп тази вероятност спада на около 10-15 %, а при трети е практически нулева.

Лечението на Базедовата болест винаги започва с тиреостатици. То потиска хипертиреоидизма, като се изчаква настъпването на спонтанна имунологична ремисия:

- лечението не се спира – за 3 дни без тиреостатично лечение се реактивира имунният процес
- лечението не се предозира – високите нива на ТСХ при ятрогенен хипотиреоидизъм активират антигенната презентация

Шансовете за постигане на ремисия силно намаляват при:

- голям изходен обем на гущата (>30-40 ml)
- високи изходни титри на ТРАТ (>40 UI/L) или задържането им на 6-ия месец от лечението над 8 UI/L
- наличие на ТАО

Продължителността на медикаментозното лечение е между 1 и 2 години, средно 18 месеца. По-дълъг срок (средно 3 години) се изисква при наличие на ТАО. В края на периода на медикаментозно лечение се проверяват нивата на ТСХ, fT4, fT3, ТРАТ. Отклонение в

някои от показателите означава, че не е налице ремисия и следва да се очаква рецидив при спиране на тиреостатика. **Рецидивите** обикновено настъпват в рамките на 6 месеца след спиране на лечението (в над 50 % от случаите на рецидив), но са възможни и късни рецидиви (след повече от 20 години). Появата на хипертиреозидизма обикновено се предшества от позитивиране на титрите на антитиреоидните антитела.

Схемата на медикаментозното лечение може да бъде класическа с титриране или по типа «блокиране-заместване». В неусложнените случаи може да се прилагат и двете схеми, макар че схемата с титриране е по-популярна у нас. Схемата «блокиране-заместване» се препоръчва при наличие на ТАО или колебания в нивата на тиреоидните хормони (опасност от ятрогенен хипотиреозидизъм!), защото осигурява по-стабилни нива на fT4.

Хирургичното лечение се прилага при по-големите гуши и при по-младите пациенти (< 65-годишна възраст) като се у нас се прилага *субтотална тиреоидектомия*. На 24-48-ия час след операцията се проследяват и нивата на калция и фосфатите, както и в края на 1-вия месец (за изключване на следпроцедурен хипопаратиреозидизъм). **Радиойодлечението** се прилага при по-малките гуши и при по-възрастните пациенти (> 65-годишна възраст).

Тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО)

Определение. ТАО е органоспецифично аутоимунно заболяване, засягащо меките тъкани на орбитата, обичайно асоциирано с АТЗ. 85% от пациентите с ТАО имат Базедова болест, 10 % - аутоимунен тиреоидит; около 5% нямат тиреоидно заболяване. Изявата на орбитопатията обичайно съвпада с изявата на тиреоидното заболяване, но може да го предхожда с до 1 година или да се развие години след началото му. Обикновено ТАО е двустранна (>90 %).

Честота. Клинични белези на ТАО имат около 1/3 от пациентите с Базедова болест, а субклинични нарушения - до 80 %. Тежките форми на заболяването са 3-5%. Честотата в общата популация е около 16/100 000 за жените и 2.9/100 000 за мъжете.

Етиология и патогенеза. *Генетичната предиспозиция* е сходна с тази за Базедова болест. Сред факторите на средата най-същественят е *тютюнопушенето* - увеличава риска за ТАО 5 до 8 пъти. Дистиреозата, особено *хипотиреозидизъмът*, е също рисков фактор. Развитието на ТАО е свързано с наличието на общ антиген в тиреоидните и ретроорбиталните тъкани (ТСХ-рецепторът, комплекс между него и IGF-1 рецептора). Други антигени са тиреоглобулинът, калциквестринът, колаген VIII и други.

Патогенезата включва *инфилтрация* на ретробулбарните тъкани с *мононуклеарни клетки и цитокини, пролиферация на фибробласти* (които произвеждат глюкозаминогликани, ГАГ), *оток*, разрастване на *мастната тъкан* в и около очедвигателните мускули.

Клинична картина. Засягането на очите може да се дължи на **симпатикотонията**, характерна за тиреотоксикозата, от една страна, и на същинската **инфилтративната офталмопатия** от друга.

Белезите на **симпатикотонията** се дължат на повишения тонус на Мюлеровия мускул на клепачите, който води до ретракция на клепачите (най-често срещаният признак на ТАО-70% от пациентите) и разширяване на очната цепка (белег на Далримпъл), изоставане на горния клепач при поглед надолу (белег на Грефе), рядко мигане (белег на Щелваг). Тези белези не

са характерни само за ТАО, а могат да се наблюдават при всички състояния свързани със симпатикотония.

Типичната за ТАО картина включва *елементи от страна на булба, очедвигателните мускули и периорбиталните меки тъкани*. Белезите от страна **на периорбиталните тъкани** включват оток и зачервяване на клепачите, оток, хемоза и зачервяване на конюнктивата и оток и зачервяване на карункула и лигавичната гънка. Те често са съпроводени със симптоми като фотофобия, глождене, сърбеж и усещане за чуждо тяло в окото и повишено сълзотечение. Протрузията на булба (**екзофталм**) се дължи на увеличаването на обема на интраорбиталните тъкани. Екзофталмът може да доведе до невъзможност за пълно затваряне на клепачите - лагофталм. Това предразполага към корнеални улцерации - рядко, но застрашаващо зрението усложнение. **Задебеляването на очедвигателните мускули** води до ограничение на движението на булба в определени посоки. Пациентите съобщават за диплопия обичайно първоначално явяваща се само след събуждане или при продължително натоварване на очите (интермитентна диплопия) или при насочване на погледа в определена посока (непостоянна диплопия). С напредване на заболяването диплопията може да стане постоянна, а в по-тежките случаи е възможно и фиксиране на булба в определена позиция. Видимият белег на тези изменения е страбизъмът. Около 5% от пациентите съобщават за симптоми като замъглено зрение и нарушение в цветното зрение, които се свързват с развитието на т.н. **дистиреоидна оптична невропатия (ДОН)**. Това е застрашаващо зрението състояние, което се развива вследствие притискане на оптичния нерв и изисква незабавни мерки. **Повишено вътреочно налягане** се наблюдава при около 25% от пациентите.

Диагноза. Основава се на 3 критерия: 1. Оценка на **тиреоидния статус** за наличие на АТЗ. Отсъствието на АТЗ не изключва диагнозата - при много пациенти впоследствие се отключва и щитовидно заболяване; 2. Оценка на **очните промени** - количествена *оценка на тежестта* (най-често се използва NOSPECS класификация - **N**o signs or symptoms; **O**nly mild symptoms; **S**oft tissue; **P**roptosis; **E**xtraocular; **C**orneal; **S**ight loss) и *активността на ТАО* (класификация Clinical activity score, CAS (*болка в/зад булба или при движение; зачервяване на клепачите или конюнктивата; оток на клепачите или карункула и други*)); 3. Изключване на **алтернативна диагноза**. Образните изследвания на орбитата включват МРТ, КТ или орбитален ултразвук.

Диференциална диагноза. Прави се с други причини за *възпалителни промени* в меките тъкани - алергични състояния, инфекции и др. *Очедвигателни нарушения* могат да се наблюдават при тумори в орбитата, миозит на очедвигателните мускули, миастения гравис, парализиращ страбизъм при мозъчни заболявания. *Екзофталм* може да има при неоплазии - менингеом, лимфом; възпалителни заболявания, псевдотумор на орбитата; венозни лезии/тромбози/, каротико-кавернозни фистули; кисти. При повишено вътреочно налягане се налага DD с истинска глаукома.

Естествената еволюция на заболяването преминава през 4 основни фази с продължителност от няколко месеца до години: 1/ активно прогресиращо заболяване; 2/ задържане на промените (плато); 3/ бавно спонтанно подобрене; 4/ остатъчни промени с фибротични изменения.

Лечение. 1/ *прекръпяване на тютюнопушенето*; 2/ **възстановяване и задържане на еутиреоидизма**; и 3/ **общии мерки** като изкуствени сълзи, тъмни очила, призми за корекция на диплопията. При лека ТАО се препоръчват горепосочените мерки и евентуално курс със *селен* 200 µg дневно за 6 месеца. При активна умерена до тежка ТАО лечение на първи избор са **интравенозните пулсове с метилпреднизолон**. При неповлияване на заболяването може да се добави *лъчетерапия, ритуксимаб* (антилимфоцитно антитяло). При неактивна тежка ТАО се прилага *хирургична корекция* - орбитална декомпресия, корекция на страбизма, блефаропластика и други.

Тиреоидити

Под „тиреоидит“ се разбира възпалително или псевдо-възпалително заболяване на щитовидната жлеза.

Класификация на тиреоидитите:

1. Остър (инфекциозен) тиреоидит – възпаление, предизвикано от микроорганизми (с изключение на вируси).
2. Подостър тиреоидит (болков, грануломатозен) – типични са гигантските клетки тип „чуждо тяло“.
3. Автоимунен тиреоидит, наричан още хроничен лимфоцитарен или тиреоидит на Хашимото.
4. Постпартален тиреоидит – деструктивен, безболков с автоимунна патогенеза
5. Тиреоидит на Ридел (Riedel) – фиброзиращ и склерозиращ тиреоидит.

Автоимунен тиреоидит (хроничен лимфоцитарен тиреоидит, хроничен тиреоидит на Хашимото)

Определение - органоспецифично автоимунно заболяване с преобладаване на цитотоксичната компонента и деструкцията на тиреоидния епител.

Честота. 10 % от жените след 20-годишна възраст имат положителни титри на *антититиреоидни антитела*; като следствие около 5-6 % от тях развиват субклиничен хипотиреоидизъм и около 2 % - изявен хипотиреоидизъм. Новопоявяващите се случаи са с първи пик около 13-14-годишна възраст и с втори пик – *между 30- и 50-годишна* възраст. Честотата при мъжете е около 10 пъти по-ниска.

Рискът от поява на автоимунен тиреоидит е повишен при наличие на друга автоимунна болест – например *пернициозна анемия, витилиго, захарен диабет тип 1, хронична уртикария, целиакя* и други. Лечението с *интерферон или амиодарон* може да отключи автоимунен тиреоидит. Автоимунният тиреоидит е част от плуригландуларния автоимунен синдром (*APS*) тип II – заедно с Адисонова болест и / или захарен диабет тип 1, и тип III – в съчетание с други автоимунни болести.

Етиология и патогенеза. Унаследяването на *HLA-DR3* се асоциира с атрофичния вариант на тиреоидита на Хашимото, а *HLA-DR5* – със струмозния вариант. Съучастват гени

от клас II на МНС, както и гени извън този комплекс, например генът за цитотоксичния Т-клетъчен антиген 4 (*CTLA-4*), гените за *тиреоглобулина*, за белтъчната тирозин-фосфатаза 22 (*PTPN22*), за цинковото «пръстче» на генната област, асоциирана с автоимунни тиреоидни заболявания (*ZFAT*) и други. Факторите от страна на околната среда имат по-голямо съучастие, отколкото при Базедовата болест: *тютюнопушенето, дефицитът на йод и селен, С хепатитен вирус*, някои химикали и други.

Автоимунната реакция е агресивна, разрушителна и протича основно по цитотоксичен тип. Антитиреоидните антитела, и по-специално, анти-тиреопероксидазните (анти-ТРО) могат да фиксират комплемента и да действат цитотоксично. *Участват Т-лимфоцити* (регулаторни, супресорни или цитотоксични) и естествени клетки-убийци (*НК-клетки*). *Цитокините* активират експресията на Fas и Fas-лиганд и впоследствие – апоптозата на тиреоцитите.

Клинична картина и естествен ход. Автоимунният тиреоидит е големият „имитатор” в тиреоидологията. Той може да се представи в няколко разновидности:

- в зависимост от големината на щитовидната жлеза: *струмозен вариант* (с наличие на гуша – около ¼ от случаите днес), *атрофичен вариант* (с малка твърда щитовидна жлеза – около ¼ от случаите днес), както и с *нормални размери и повишена консистенция* на жлезата (около ½ от случаите);

- в зависимост от функцията на щитовидната жлеза: вариант с *еутиреоидизъм* (50 %), *хипотиреоидизъм* (40 %) и *хипертиреоидизъм* (< 10 %);

- в зависимост от титрите на антитиреоидните антитела: с *положителни титри на антителата* (над 90-95 % от случаите) – класически автоимунен тиреоидит или с *отрицателни титри* (< 10 %) – *идиопатичен хипотиреоидизъм*;

- в зависимост от клиничното представяне: *класически автоимунен тиреоидит, безболков или постпартален тиреоидит* – последните два са варианти на лимфоцитарния тиреоидит с преобладаваща временна деструкция на тиреоцитите и тенденция към самооздравяване;

- в зависимост от ехографската картина и палпаторната находка: с *дифузни ехографски промени* или с *огнищни промени*, насложени върху дифузния процес („псевдонодозна форма”). При псевдонодозната форма жлезата палпаторно е с *налобена повърхност* и е трудно разграничаването от мултинодозна струма.

50 % от новооткриваните случаи са еутиреоидни, около 40 % - с различни степени на хипотиреоидизъм и около 10 % започват с хипертиреоидизъм. Естествената еволюция на болестта предполага *в дългосрочен план и при еутиреоидните форми да се развие хипотиреоидизъм* (за 1-2 десетилетия след диагностицирането). При започващите с хипертиреоидизъм форми е налице *тенденция за бързо овладяване на хипертиреоидизма* (в рамките на около 1 месец) и дори за *индукция на медикаментозен хипотиреоидизъм*. Това е важна разлика от Базедовата болест, при която хипертиреоидизмът е по-упорит и по-трудно се овладява. Затова при тиреоидит на Хашимото се прилагат умерени дози тиреостатици и първите контролни изследвания на fT4 след стартиране на тиреостатичното лечение следва да се извършват по-рано – на 4-6-а седмица (а не на 8-а седмица, както е при Базедовата болест). По-често се налага добавка на левотироксин към тиреостатика, за да не се допусне хипотиреоидизъм. Хипертиреоидната фаза (ако тиреоидитът стартира по този начин) обикновено не е дълга – обичайно до 6 месеца. Дългогодишният, рецидивиращ

хипертиреозидизъм с аутоимунон характер в над 90% от случаите се дължи на Базедова болест, не на аутоимунон тиреоидит.

Диагноза. Аутоимунон тиреоидит се диагностицира при наличие на **два от посочените критерии:**

- хипотиреоидизъм
- палпаторно уплътнена структура на жлезата по типа „кифла” или „папийонка”
- ехографски образ на дифузни промени в паренхима по типа на АТЗ
- повишени титри на анти-ТРО и / или анти-ТГ (при отрицателни ТРАТ)
- типична инфилтрация с разнокалибрени лимфоцити на аспирата от евентуална ТБ на ЩЖ.

Диференциална диагноза. От терапевтична и прогностична гледна точка следва да се направи диференциална диагноза с Базедова болест (виж табл. 5)

Таблица 5. Разграничаване на Базедовата болест от аутоимунонния тиреоидит въз основа на характерните им черти – ползва се съчетание от няколко черти

Характеристика	Базедова болест	Тиреоидит на Хашимото
Големина на жлезата	Типично е увеличена	Може да е всякаква, но атрофията е насочващ белег
Консистенция на жлезата при палпация	Мека	Твърдо-еластична, понякога като „папийонка” или „кифла”
Тиреоидна функция	Хипертиреозидизъм	Хипотиреоидизъм – 40 % Еутиреоидизъм – 50 % Хипертиреозидизъм – до 10 %
Ехографска картина Ехогенност на паренхима Кръвоток (Доплер-изсл.)	Понижена Повишен	Понижена, силно понижена или дори нормална Всякакъв (пониженият е насочващ белег)
Радиойодкаптация (сцинтиграфия)	Повишена дифузно	Може да бъде всякаква, обикновено натрупването е петнисто (нехомогенно)
Аутоантитела	Типично е ↑ ТРАТ ↑ТРО- 70 %, ↑ анти-ТГ - 50 %	↑ТРО- 90 %, ↑ анти-ТГ - 50 %; ТРАТ е нормален (в > 95 %)

Другата важна **диференциална диагноза е с мултинодозните струми** -разграничението се извършва с помощта на *ехографско изследване*, измерване титрите на *антитиреоидните антитела* (те са положителни при аутоимунон тиреоидит) и в редки случаи – посредством цитологично изследване на *аспират от ТБ*.

Възможно е и **съчетание на аутоимунон тиреоидит с истински възел** на щитовидната жлеза. Тиреоидитът на Хашимото не е преканцероза, но наличието му увеличава риска *наличният възел да е злокачествен*

Лечението е консервативно. Радикално лечение се прилага в много редки случаи – при неовладяем хипертиреозидизъм или съчетание с възли със съмнение за малигнен потенциал.

При автоимунен тиреоидит с **еутиреозидизъм не се налага лечение**. Автоимунен тиреоидит, **започващ с хипертиреозидизъм**, се лекува с тиреостатици. Ползват се *умерени дози* (начална доза от 4-6 табл.) и дозата *се намалява по-бързо в сравнение с Базедовата болест*. Налице е склонност на автоимунния тиреоидит към вълнообразно протичане и склонност към изпадане в хипотиреоидизъм. По-често се налага *към тиреостатика да се добави ниска доза левотироксин* за избягване на медикаментозен хипотиреоидизъм. *Продължителността на лечението с тиреостатици е по-малка – средно до 1 година*.

Автоимунен тиреоидит, **започващ с хипотиреоидизъм**, се лекува с левотироксин по правилата за заместително лечение на хипотиреоидизма. *Контролира се ТСХ*. При лицата до 50-годишна възраст е уместно *прицелната му стойност да е < 2.5 UI/L*, при лица между 50 и 75 (80) год. - < 4.0 UI/L, а при много възрастни или увредено болни – между 5 и 10.0 UI/L.

Прогноза и наблюдение. Еутиреозидните лица с автоимунен тиреоидит са практически здрави! Хипер- или хипотиреоидните пациенти са също практически здрави след корекция на нивата на периферните щитовидни хормони. Лечението на хипертиреозидизма обикновено е временно, докато това на хипотиреоидизма е за цял живот. След установяване на подходящата заместителна доза левотироксин *ТСХ се проследява 1-2 пъти годишно*. **Автоимунният тиреоидит не може да бъде излекуван!**

Подостър тиреоидит на де Кервен (de Quervain)

Определение. Представлява *възпалително състояние на тиреоидния паренхим с продължителност седмици и месеци*. Наричан е още несупуративен, грануломатозен или гигантоклетъчен.

Честота. Той е *рядко заболяване*. Среца се *2 до 6 пъти по-често у жени*. До 2 % от случаите на хипотиреоидизъм се дължат на такъв тиреоидит (и тогава хипотиреоидизмът е преходен), както и до 3-4 % от случаите на хипертиреозидизъм (и той също е бързопреходен).

Етиология. Вирусите имат определена роля в отключването на възпалението. Като вероятни кандидати се смятат парвовирусите, грипните вируси, аденовирусите, коксаки вирусите, инфекциозната мононуклеоза, фелинозата, а може би – и цитомегаловирусът или вирусът на Ебщайн-Бар. $\frac{3}{4}$ от засегнатите лица са носители на HLA-Bw35. Някои нови имуномодулиращи агенти могат да предизвикат появата на подостър тиреоидит, например интерферонът (при хроничен вирусен хепатит С) или интерлевкин-2.

Клинична картина. Подострият тиреоидит се извява с два синдромакомплекса, които карат пациента да потърси медицинска помощ:

1. Синдромакомплекс на възпалението на ЩЖ – *болка* в шийната област, *подуване* и силна палпаторна болезненост в областта на ЩЖ, евентуално зачервяване на кожата; *симптоми на обща интоксикация* – отпадналост, *втрисане* със субфебрилитет или дори фебрилитет. Болката в ЩЖ е силна, понякога нетърпима и трудно се локализира от пациента и лекаря – така тя се бърка с остър ларингит или фарингит. В редица случаи тя ирадира

нагоре по протежението на шията и към ушите и така става причина за търсене на зъбна инфекция (вкл. с ненужни екстракции на зъби) или остър отит. Времето до намиране на правилната причина за болката в шията отнема обикновено 2 седмици.

2. Синдромокомплекс на тиреоидна дисфункция – деструктивната фаза на подострия тиреоидит се съпровожда с изливане в кръвното русло на голямо количество тиреоидни хормони и изява на *лека преходна тиреотоксикоза* (у $\frac{1}{2}$ от пациентите; трае от 2 до 8 седмици, средно – 1 месец), последвана от по-дълга фаза на възстановяване и *преходен хипотиреоидизъм* (у $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от пациентите; трае от 1 до 6 месеца, средно – 2-3 месеца). По време на тиреотоксичната фаза болните се оплакват от нервност, сърцебиене, потливост. По време на преходния хипотиреоидизъм почти не са налице оплаквания. Заболяването обикновено *завършва с restitutio ad integrum* в рамките на 1 година и само в до 10 % - с траен хипотиреоидизъм или преход в автоимунен тиреоидит (поява на антитиреоидни антитела – вероятно в резултат на антигенната презентация по време на деструктивната фаза). Рецидиви на заболяването (на деструктивен, подостър тиреоидит) са възможни в до 10 % от случаите.

Диагноза. Важна е анамнезата за прекаран вирусен процес (в до $\frac{1}{2}$ от случаите) с последваща поява на болка в шията, евентуално с ирадиация към ушите. От прегледа е патогномонична силната *палпаторна болезненост* в областта на ЩЖ. Консистенцията на ЩЖ изглежда повишена. Търсят се и дискретни признаци на тиреоидна дисфункция (сърдечна честота, състояние на кожата, евентуално тремор на ръцете и други). Задължително се измерва и телесна температура.

Лабораторни изследвания: типични са повишена до *трицифрена стойност на СУЕ* (в DD – миелом, неоплазми!), левкоцитоза с олевяване, висок С-реактивен протеин. В зависимост от фазата на тиреоидна дисфункция, в която се открива заболяването, *нивата на fT4 и fT3 са повишени, а ТСХ – понижено* (най-чест вариант); възможна е и обратната констелация (много рядко – при откриване по време на възстановителната фаза).

Ехографията на ЩЖ в началото на заболяването установява **неясно отграничена хипоехогенна зона** в единия или в двата лоба (създава се зрителното усещане за „облаци” в ЩЖ). При упражняване на натиск с трансдюсера се появява болка.

Радиоизотопното изследване на ЩЖ също има патогномонична стойност - липсва натрупване на радиоизотопа („бяла скintiграфия” или „нулева радиойодкаптация”). Това се дължи на факта, че тиреоцитите се разрушават и не натрупват йод.

При диагностични затруднения може да се пристъпи към ТБ с цитологично изследване. Типични са *гигантските клетки тип „чуждо тяло”* и *обилието от макрофаги* на фона на разрушени и пикнотични тиреоцити.

За поставянето на диагнозата обикновено са достатъчни 3 от следните критерии – болка и признаци на възпаление в ЩЖ, силно повишена СУЕ, типична ехографска картина, липса на радиоизотопно поглъщане от ЩЖ и типична цитологична картина.

Диференциална диагноза. В тесен смисъл тя включва 3 други заболявания на ЩЖ – остър (супуративен) тиреоидит, хроничен тиреоидит на Хашимото и карцином (анапластичен или метастатичен).

При острия тиреоидит (най-често в резултат на инфекция на ductus thyroglossus или sinus pyiforme при децата) са по-изразени признаците на възпалението (подуване, зачервяване на

кожата, фебрилитет), почти винаги заболяването е в ляво (> 4/5 от случаите), липсва тиреоидна дисфункция, ехографската картина е по-различна и поемането на радиоiod от жлезата не е смутено. При ТБ в аспирата задължително се откриват бактерии или гъби.

При хроничния тиреоидит преходно изостряне на автоимунния процес може да доведе до усещане за подуване и лека болезненост в областта на ЩЖ, както и до шийна лимфаденопатия. В диференциалната диагноза са полезни ходът на заболяването, липсата на повишени СУЕ и левкоцитоза при хроничния тиреоидит, ехографската картина и повишените титри на антителата.

При анапластичния или метастатичен карцином водещи са бързото нарастване на ЩЖ и компресията на шийните структури, а не толкова болката. Диференциалната диагноза се подпомага от УЗИ на ЩЖ и се решава от цитологичното изследване на биоптат след ТБ.

В по-широк план се прави диференциална диагноза на болката и признаците на локално възпаление (с ларингит, фарингит, отит, паротит и зъбна инфекция), както и на признаците на тиреотоксикоза или хипотиреоидизъм.

Лечение. То е патогенетично – потискане на възпалението със стероидни или нестероидни противовъзпалителни средства; и симптоматично – с *бета-блокери* (за преходната тиреотоксикоза) или за кратко време с *левотироксин* (за преходния хипотиреоидизъм).

При силна болка лечението започва с *дехидрокортизон* (Преднизон) или *преднизолон* в начална доза от 30-40 mg per os. Дозата се намалява с по 5 mg за всяка 1-2 седмици, така че лечението трае средно 3-6 месеца. Когато се достигне доза от 10 mg дневно, може да се продължи с алтерниращо лечение (по 10 mg през ден).

В по-леките случаи може да се направи опит с *НСПВС*. Класическо средство е ибупрофенът – по 200 mg 1-2 пъти дневно или нимезулид - по 100 mg 1-2 пъти дневно. Могат да се ползват и други представители на НСПВС. Метамизолът (аналгин) няма приложение при подостър тиреоидит. Лечението с НСПВС трае средно 1-2 месеца като се отчита наличието на противопоказания и странични действия (главно от стомашно-чревния тракт). Уместно е да се добави и протекция на стомашната лигавица с H2-блокери.

Тиреотоксичната фаза обикновено не налага допълнително лечение, освен *бета-блокери* в случаи на изразени сърдечни оплаквания. *Хипотиреоидната фаза* обикновено не изисква *заместително лечение*. В редки случаи, при изразени оплаквания или стойности на ТСХ > 10 UI/L се прилагат ниски дози (25-75 mcg) левотироксин за срок от 2-3 месеца.

Еволюция и прогноза. Прогнозата е много добра. Над 90 % от болните оздравяват напълно. Около 10 % остават трайно хипотиреоидни или с автоимунен тиреоидит. Около 20 % от болните имат рецидив или изостряне на субективната симптоматика след приключване на курса с гlikокортикoиди – тогава се налага нов кратък курс или НСПВС.

Остър (инфекциозен, супуративен) тиреоидит

Етиологията му включва всички *бактерии* (вкл. туберкулозния), както и редица *гъби*. Обикновено той се развива при *имуно-компрометирани* болни и много рядко от нараняване на шията или от дълбока инфекция в областта на пода на устната кухина и шията (абсцес). При деца причината е фистула, съобщаваща се с sinus pyiformis. Тогава се среща почти винаги в левия лоб. Водещият симптом е *болката в областта на ЩЖ*, невъзможност за

изпъване на шията, подуване и *зачервяване на кожата, евентуално шийна лимфаденопатия, фебрилитет и общи* явления. Обикновено липсват признаци на тиреоидна дисфункция. Опасно *усложнение* е проникване на инфекцията в каудална посока и развитие на медиастинит. *Диагнозата* се поставя въз основа на оплакванията и данните от прегледа (предилекция в левия лоб), ехографската картина и микробиологичното изследване на аспират от ТБ. *Диференциална диагноза най-често се налага с подостър тиреоидит* – при него няма предилекция към ляв лоб, няма септично състояние; ехографската картина е доста по-различна; решаваща е цитологичната картина; не се изолират микроорганизми. Заболяването може да се сбърка с ретрофарингеален абсцес (провежда се КТ !). *Лечението* включва *антибиотици или антимиотици*, както и *хирургични процедури* за отстраняване на подлежащата фистула или изразена некротична тъкан – но след пълното затихване на симптомите на възпалението.

Фиброзираща струма (тиреоидит на Ридел, Riedel)

Много рядко заболяване, което засяга 2-3 пъти по-често жени на възраст между 30 и 60 години. Етиологията е неясна, хистологично е налице прогресираща *фиброза*. Типично е нарастването на *голяма гуша с каменна твърдост*. Водещи са компресивните явления върху хранопровода и трахеята – диспнея, дисфония, трудно преглъщане. Може да се стигне и до венозен застой в областта на главата. Може да се появи и хипотиреоидизъм (в 1/3 от случаите) или да се позитивират антитиреоидните антитела (в до 2/3 от случаите). Диференциална диагноза следва да се направи с недиференциран карцином или сарком, рядко със струмозен вариант на тиреоидит на Хашимото. Лечението включва *гlikокортикоиди* в по-ниски дози (до 4-5 табл.) дневно и за по-продължителни периоди от време. Рядко се провежда заместително лечение с левотироксин. В случай на тежка компресия на шийните структури се налага *хирургична резекция*.

Възли на щитовидната жлеза. Нодозна струма (Struma nodosa)

Честота на възлите на ЩЖ. С въвеждането на ултразвукото изследване (УЗИ) на щитовидната жлеза (ЩЖ) честотата на откриване на нодозни формации нараства драматично. **Аутопсионни и ултразвукови проучвания откриват възли на ЩЖ в 50 % (на аутопсия) и в 67 % (с УЗИ).** В Германия общата честота на тиреоидните възли, открити ехографски сред населението на възраст 20-79 год., е била 20 %. Честотата е нараствала с възрастта и е достигала 52 % сред жените и 29 % сред мъжете на възраст 70-74 год. В регионално българско проучване 21.5% от изследваните лица ехографски са имали възли (Сидерова и Христозов). **С палпация се пропускат около 50 % от възлите с диаметър над 1 см.**

От практическа гледна точка важният въпрос е *каква част от тиреоидните възли се оказват злокачествени*. Установената средна годишна честота на поява на **нови тиреоидни карциноми е 1.2 – 2.6 на 100 000 мъже и 2 – 3.8 на 100 000 жени**, с по-висока честота в страни като Швеция, Япония, Франция и САЩ. *Честотата на тиреоидния карцином сред биопсираниите възли на ЩЖ е средно 4-6 %.*

Голямата честота на откриваните с УЗИ възли е причина да не се препоръчва масов ултразвуков скрининг на населението. **УЗИ на ЩЖ с цел търсене на възли се препоръчва при високорискови лица:**

1. При наличие на тиреоидна дисфункция за изясняване на причината – аутоимунен (Базедова болест, тиреоидит на Хашимото) или аутономен процес (възли)
2. При палпируем възел на щитовидната жлеза – за преценка на показанията за ТБ и евентуално проследяване
3. При анамнеза за тиреоиден карцином в семейството
4. При анамнеза за мултиплена ендокринна неоплазия в семейството (MEN-синдроми), тъй като тиреоидният карцином може да бъде част от този синдром
5. При облъчване в областта на шията (по повод карцином на ларинкса или фаринкса, болест на Ходжкин и други).

Етиология. В много случаи тя остава неизяснена. В до 30 % от случаите на токсичен аденом се установява *активираща мутация на вътреклетъчната част на TSH-рецептора*. При тиреоидни карциноми се описват различни мутации – на *ret-протоонкогена* (при MEN-синдроми), на гена *BRAF*, различни пренареждания и други. Възли и карциноми на щитовидната жлеза се срещат по често в области на йоден дефицит. Радиационният фон вероятно също корелира с честотата на тиреоидния карцином (повишена честота след аварията в Чернобил).

Класификация на възлите на ЩЖ

1. Според тяхната **морфология** - *доброкачествени (> 95 %) или злокачествени (< 5 %)*.
2. Според тяхната **функция** – токсични (които са довели до тиреотоксикоза) и нетоксични (еутиреоидни);
3. Според техния **брой** – единични и множествени (полинодозна или мултинодозна струма)
4. Според **способността им да натрупват радиоизотоп** при скintiграфско изследване – «горещи» (натрупват повече от околния паренхим), «топли» (натрупват колкото околния паренхим) и «студени» (натрупват по-малко от околния паренхим). *Вероятността даден възел да е злокачествен е под 1 % ако той е горещ, и под 10 % - ако възелът е студен (и солиден, тоест ехографски не е киста)*. Това е причина за широко разпространеното, но неправилно схващане, че «студените» възли са карциноми. Наистина, честотата на този вид находка нараства десетократно в сравнение с горещите възли, но все пак остава под 10 %.

Доброкачествените тумори включват различните варианти на аденом на щитовидната жлеза (обикновено моноклонални тумори). Те представляват около 20 % от всички хиперпластични възли на щитовидната жлеза и хистологичните им варианти са: фоликуларен, трабекуларен, папиларен атипичен аденом и по-редки форми – тератом, С-клетъчен, светлоклетъчен.

Злокачествените тумори на щитовидната жлеза биват:

A/ Диференцирани карциноми (90 % от всички злокачествени тумори) – в 85 % се касае за папиларен карцином, а в 15 % - за фоликуларен карцином.

Б/ Медуларен (С-клетъчен) карцином – 5 % от злокачествените тумори

В/ Недиференциран и анапластичен карцином – до 5 %

Г/ Неепителни тумори – хемангиосарком, лимфом, метастатични тумори (най-често от гърда, бял дроб, стомашно-чревен тракт, простата, меланом)

Клинична картина при възли на ЩЖ

Възлите на щитовидната жлеза се откриват *случайно*, поради *поява на подутина* в областта на шията или заради *поява на белези на тиреотоксикоза*. Възли с размери под 1.0 cm обикновено не се виждат и понякога са трудни за откриване и с палпация. Възли с такива размери не са достатъчно големи за да предизвикат тиреотоксикоза. Затова по-малките възли се откриват най-често при скринингов ехографски преглед на щитовидната жлеза. Повечето възли нарастват бавно *или въобще не нарастват*. Бързо нарастване на възела се наблюдава при кисти (които се пълнят с течност и имат променлива във времето големина) или при *карциноми* с голям растежен потенциал. Повече от $\frac{3}{4}$ от откриваните с ехографски преглед възли не водят до промяна във функцията на щитовидната жлеза – *нетоксични възли*. Останалите най-често предизвикват субклиничен хипертиреозидизъм и сравнително рядко – изявена тиреотоксикоза (*токсични възли*).

При съмнение за наличен възел на щитовидната жлеза **клиничният преглед** включва *палпация на шийната област* и щателно търсене на симптоми и *белези на тиреоидна дисфункция* (основно на хипертиреозидизъм). **Главните въпроси**, на които следва да се отговори са: а/ дали възелът е доброкачествен или злокачествен; и б/ дали възелът е довел до някаква степен на хипертиреозидизъм.

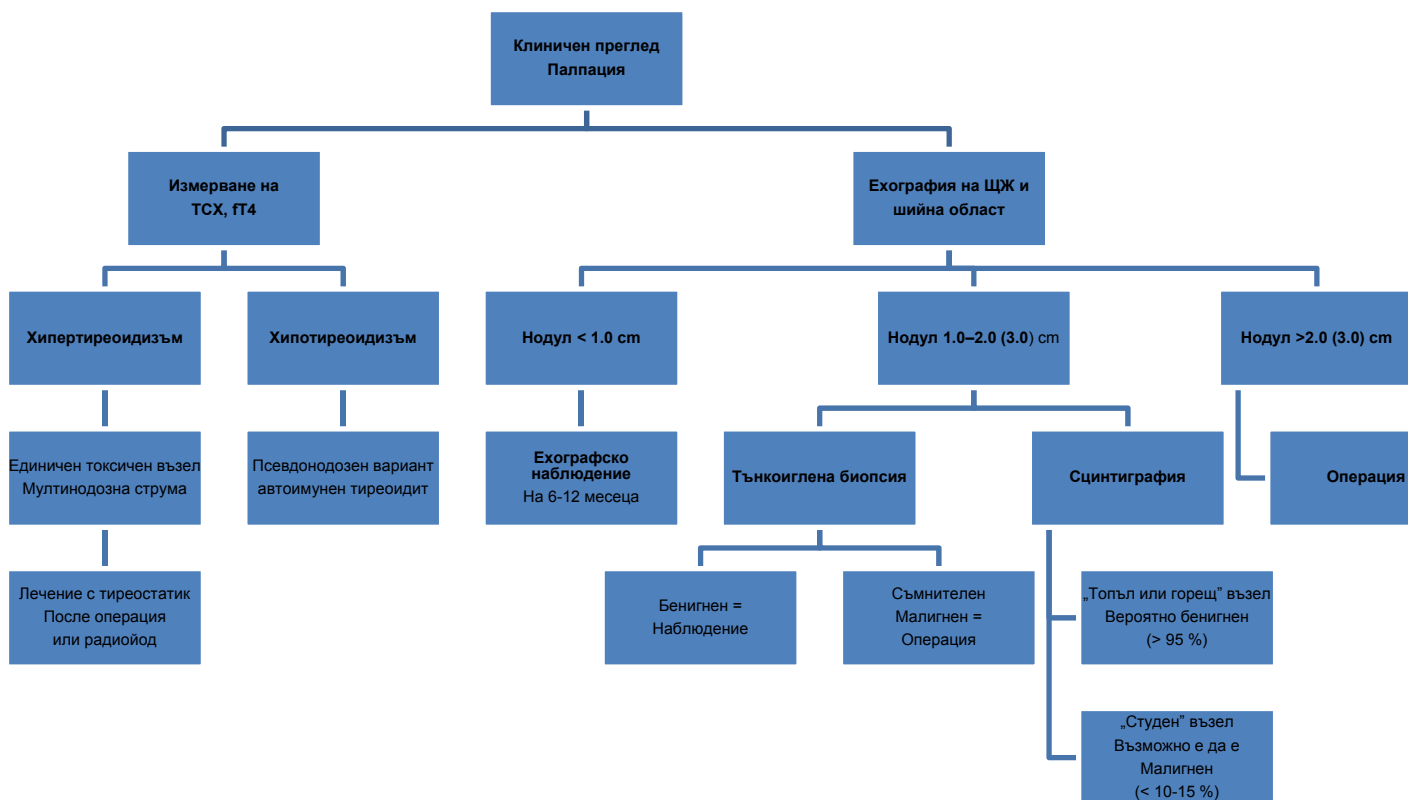
Основни белези от анамнезата и клиничния преглед, **които насочват към евентуална злокачественост** на установяваните възли са:

- мъжки пол
- възраст < 20 и > 70 години
- бързо нарастване на възела (в рамките на месеци)
- твърда консистенция на възела
- наличие на увеличени шийни лимфни възли (особено в пакети)
- фамилна анамнеза за тиреоиден карцином, MEN-синдром
- предшестващо облъчване на шията

Лабораторна и образна диагностика на възлите на ЩЖ

Алгоритъмът за оценка на тиреоидните възли включва първоначално: а/ оценка на тиреоидната функция (с *изследване на ТСХ*, евентуално и на fT4) и б/ *ехографски преглед* на шийната област (виж **фиг. 9**).

Фигура 9. Опростен алгоритъм за поведение при наличие на възли на ЩЖ



Наличието на **хипертиреозидизъм** *снижава силно вероятността* даден възел да е злокачествен (< 1 %). Наличието на **хипотиреозидизъм** *предполага наличие на псевдонодозна форма на автоимунен тиреоидит (и не подлежи на оперативно лечение).*

Еутиреозидните възли с размери под 7-10 mm не могат да бъдат биопсирани с достатъчна прецизност, нито да бъдат изобразени сцинтиграфски – твърде малки са. Те *подлежат единствено на ехографско наблюдение поне веднъж годишно.*

Еутиреозидните възли с размери между 7-10 mm и 25-30 mm *подлежат на евентуално биопсично изследване, а в някои случаи – и на допълващо сцинтиграфско изследване.* Решаващото изследване, което определя нуждата от ТБ на ЩЖ е ехографското.

А/ **Ехографско изследване** и подбор на подходящите за цитологична верификация възли. **ТАБ** е показана при **солидни хипоехогенни възли** + едно или повече от следните: *размер > 1 cm; интранодален кръвоток; микрокалцификати; силно неравни и назъбени контури; инвазия в съседни тъкани или шийна лимфаденопатия.* Съвременните ехографски апарати позволяват да се осъществи и **еластография** на подозрителните възли – с ултразвуковите вълни се проверява твърдостта им (твърдите и нееластичните са потенциално по-злокачествени).

Б/ **ТАБ с цитологичното изследване** на биоптата от щитовидната жлеза може да покаже:

1. **Доброкачествен възел** (колоиден или хиперпластичен) – подлежи на хормонален контрол (1 път годишно) и ехографско наблюдение след 2-3 години.

2. *Злокачествен възел* (карцином на ЩЖ) – подлежи на стадиране и радикално лечение.
3. *Потенциално злокачествен възел* – препоръчва се оперативно лечение.
4. *Недостатъчен материал за заключение* - биопсията се повтаря или функцията на възела се доизяснява с други изследвания.

Възли с размери над 3 cm подлежат на *оперативно лечение*. При отказ или противопоказания от страна на пациента с ТАБ на ЩЖ се верифицира тяхната доброкачественост се прилагат медикаментозно или радиойодлечение.

Кистите на ЩЖ с размери над 2.0-3.0 cm подлежат на *аспирация и последваща алкохолизация или на оперативно лечение*. По-малките кисти подлежат на ехографско наблюдение.

В/ Сцинтиграфско изследване на възлите на ЩЖ

Сцинтиграфското изследване задължително се съчетава с ехографско изобразяване. В зависимост от степента на поемане на радиоизотопа възлите се класифицират като:

- „горещи” – натрупват повече от околния паренхим. Тези възли са *доброкачествени* с вероятност над 99.5 %.
- „топли” - натрупват сходно с околния паренхим. Тези възли са доброкачествени с вероятност над 95-97 %.
- „студени” - натрупват по-малко от околния паренхим. Една част от тях са *кисти* – доказват се ехографски. Кистите на ЩЖ са доброкачествени с вероятност над 99.5 %. *Солидните „студени” възли са доброкачествени с вероятност над 90.0 %; тоест това са възлите, при които вероятността за неоплазма е най-висока – до 10 %.*

Когато даден „горещ” възел поради своята хиперфункция е потиснал частично околния паренхим и той се изобразява съвсем слабо, се говори за „субкомпенсиран” възел, а когато околният паренхим не се изобразява сцинтиграфски, се говори за „декомпенсиран” възел. Субкомпенсираните и декомпенсираните горещи възли често са и токсични (довели до тиреотоксикоза).

Лечение на доброкачествените солидни възли на щитовидната жлеза

Оперативно лечение. Когато се отстранява *единичен възел или добре отграничени възли*, операцията може да се извърши *веднага след достигане на еутиреоидизъм*. В случаите на токсична мултинодозна струма е уместно оперативната намеса да се извърши *3 до 6 месеца след достигане на еутиреоидизъм* и продължаващо тиреостатично лечение.

Радиойодлечение. То може да се извърши и на фона на субклиничен хипертиреоидизъм. Води до намаление с до 30 % на размерите на горещите възли.

Алтернативни, но по-малко утвърдени методи за намаляване на възлестия участък са алкохолизацията, радиофреквентната или лазерна аблация и високочестотния фокусиран ултразвук (HIFU).

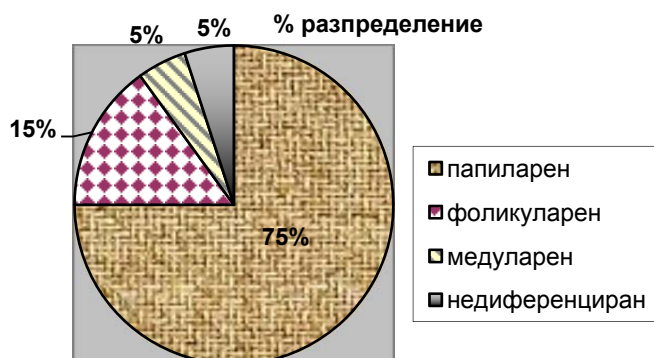
Възлите на щитовидната жлеза не се поддават на супресионно лечение с левотироксин (прилагано в миналото), защото растежът им не е зависим от нивата на ТСХ или периферните хормони.

Карцином на щитовидната жлеза

Честота. С УЗИ на ЩЖ нараства откриването на малки (под 1 см) злокачествени лезии. Преглед на малигнените заболявания на щитовидната жлеза в три области на Южна България за периода 1986-2000 год. установява, че заболеваемостта от тиреоиден карцином за този период е нараснала двукратно: от 1.52 / 100 000 население на 3.14 / 100 000.

Честотата, с която се срещат основните варианти на тиреоиден карцином, е показана на фиг. 10.

Фигура 10. Честота на основните варианти на тиреоиден карцином



Етиология на тиреоидните карциноми. При папиларните карциноми често се открива мутацията **BRAF**. Друг онкоген води до вътрехромозомна преподредба на тирозин-киназия участък на *ret*-протоонкогена. Образуваните варианти **retPTC-1, 2 и 3** се откриват в до 70 % от папиларните карциноми. При фоликуларни карциноми е описан онкоген в резултат от сливане на области от *PAX8* с области на *PPAR-γ1* (**фузионен онкоген**). **Ret-онкогенът** кодира тирозинкиназия участък на рецептор за растежни фактори. Той е типичен за медуларните карциноми и формите на MEN-синдром тип II и III. При фамилените тумори участват **промени в теломеразите**.

Клинична картина и еволюция. Обикновено пациентите забелязват бързо растяща подутина в областта на ЩЖ. Палпаторно обикновено тя е твърда, евентуално сраснала с околните тъкани (при преглъщане). Възможна е лимфаденомегалия. Анамнестично са важни клиничните рискови фактори за тиреоиден карцином. Днес голяма част от карциномите на ЩЖ се откриват при ехографско изследване с последваща ТАБ и са в по-ранен стадий. *Папиларният карцином метастазира по лимфогенен път в регионалните лимфни възли, докато останалите типове метастазират и по хематогенен път и от самото начало са възможни далечни метастази (бял дроб, черен дроб, кости).* Папиларният карцином е най-благоприятният вариант – **10-годишната преживяемост** без лечение надхвърля 90 %. При фоликуларния карцином тя е приблизително 80 %, а при медуларния – 70 %. При максимално радикално и навременно лечение на анапластичния или недиференциран карцином преживяемостта е средно 6 месеца, а без лечение – около 1 месец.

Поведение

Диагнозата „тиреоиден карцином“ се поставя по *съвкупността* от анамнезата, клиничните и ехографски белези и цитологичната находка от тънкоиглената биопсия на съмнителния възел. Задължително е изключването на локални метастази в лимфните възли (с УЗИ, евентуално ТБ или интраоперативно), както и на далечни в прицелни органи като бял дроб (рентгенография, КТ), черен дроб (ехография, КТ) и кости (рентгенография, евентуално следоперативно целотелесно скениране с радиоид). Предоперативно е задължително измерването на титрите на антитиреоглобулиновите антитела (анти-ТГ), защото те биха могли да интерферират с постоперативните измервания на тиреоглобулина като туморен маркер за наличие на функционираща тиреоидна тъкан.

За **оценка на риска от смъртност** и размера на необходимите радикални мерки се ползва класификацията TNM. Големината и навлизането на тумора в съседните тъкани определя стадирането по буква Т (tumor), наличието на метастази в регионалните лимфни възли – по буква N (nodules) и това на далечни метастази – по буква М (metastasis).

T1 – интратиреоиден тумор до 1 cm ако микроскопски е мултифокален и до 2 cm ако микроскопски е единичен;

T2 – интратиреоиден тумор между 2 и 4 cm;

T3 – тумор > 4 cm, евентуално с микроскопски доказан срастване с околните тъкани;

T4 - тумор > 4 cm с видимо (агресивно) срастване с околните тъкани;

N0 – липсват метастази в регионалните лимфни възли;

N1 – налице са метастази в регионалните лимфни възли;

M0 - липсват далечни метастази;

M1 – налице са далечни метастази

Поведение при диференциран тиреоиден карцином (най-често папиларен)

Лечението включва:

- хирургично лечение – задължително за всички случаи
- аблативно радиоидолечение – при средно- и високорисковите болни с диференциран тиреоиден карцином
- следоперативно лечение с левотироксин в супресивни или заместителни дози
- допълнителни мерки: ретгеново облъчване, химиотерапия, склерозиращи процедури и други

В стадий T1 N0 M0 с размери на карцинома под 1 cm е достатъчно извършването на *лобектомия или на лобектомия със субтотална резекция* на контралатералния дял. Лечението с тиреоидни хормони е в заместителни дози и тиреоглобулинът не се проследява (налице е функциониращ тиреоиден остатък). Проследяването включва основно ехографско наблюдение на шийните лимфни възли и при съмнение за шийна лимфаденопатия – тънкоиглена биопсия на засегнатия лимфен възел.

При стадий T2 N0 M0 се извършва *тотална тиреоидектомия с или без дисекция на централния компартимент* на шийните лимфни възли. *Приложение на радиоид* се налага в някои случаи с умерен или висок риск от рецидив. Левотироксин се прилага в супресивни дози (прицел е TCX < 0.1 UI/L) в първите 5-10 години; след това – в супресионни.

Проследяването се основава на серумните нива на тиреоглобулина и на ехографския образ на шийната област.

Във всички останали случаи лечението включва тотална тиреоидектомия, щателна дисекция на шийните лимфни възли, много често аблативно радиойодлечение. Проследяването включва ехографско наблюдение, измерване на серумния тиреоглобулин и целотелесно скениране с радиойод или МВІ, рядко – позитронна емисионна томография (РЕТ-скен с 18-дезоксифлуоро-глюкоза).

Лъчелечението се прилага само в случаи на неоперабилни, големи туморни формации. Химиотерапията не е ефективна при диференциран тиреоиден карцином. Единствено Дохогубисин се прилага като средство, което прави туморната тъкан по-чувствителна към последващото лъчелечение.

Наблюдението и проследяването се опира на 3 метода: ехографско проследяване на тиреоидното ложе и шийните лимфни възли; измерване на серумния тиреоглобулин и евентуално целотелесно скениране с радиойод.

Измерването на тиреоглобулина е по-добре да става на фона на спряно супресионно лечение с левотироксин (за поне 2 седмици). Ако левотироксинът не е спрял, стойностите на тиреоглобулина следва да бъдат недоловими (под долната граница на чувствителност на метода). Възможно е изследването на тиреоглобулина да става и на фона на стимулация с рекомбинантен ТСХ.

Целотелесното скениране се извършва основно при пациенти с умерен или висок риск за рецидиви, както и преди и след аблативно радиойодлечение.

Поведение при медуларен карцином на щитовидната жлеза

В $\frac{3}{4}$ от случаите той се появява като спорадичен тумор, а в останалата $\frac{1}{4}$ се включват част от автозомно-доминантно унаследяваните синдроми на мултиплена ендокринна неоплазия (MEN) тип 2 А и В, както и фамилният медуларен тиреоиден карцином (FMTC). По-честият вариант на MEN 2 е подтипът А. Изявява се между 3-то и 4-то десетилетие от живота с характерна триада: медуларен карцином, феохромоцитом и първичен хиперпаратиреоидизъм.

Доста често медуларният карцином протича *безсимптомно*. При съмнение се измерват серумен калцитонин, ПТХ, серумен калций, карциномембрионален антиген (СЕА) и метанефрини.

При доказано носителство на RET-мутация при децата се извършва профилактична тиреоидектомия.

Основното лечение е **хирургичното – тиреоидектомия**. Евентуалните далечни метастази **се отстраняват** хирургично или се правят опити за отстраняване по друг начин (например с емболизация). Химиотерапията и радиойодлечението не помагат. *Лечението с левотироксин е в заместителни (не супресионни!) дози.*

Поведение при анапластичен / недиференциран карцином на ЩЖ

Обхваща от 1 до 5% от всички тиреоидни карциноми. Средната възраст на заболялите е между 55-65 год.. Съотношението между половете е 5:1 в полза на женския пол.

Биологичното поведение на анапластичния карцином е свързано с агресивност и висока малигненост. Клиничната изява е с наличие на бързо *растяща туморна маса в предната шийна област, понякога съпроводена с болка, дисфагия, диспнея, парализа на гласни връзки*. Почти всички болни са еутиреоидни. Много рядко, при деструкция на здравия тироиден паренхим от туморната инвазия се получава тиреотоксикоза. Главните усложнения и основни причини за смъртността при анапластичния карцином са свързани с *локалните компресивни прояви* с притискане на хранопровод и трахея, както и интратуморните хеморагии и вторични възпалителни процеси. Налице е *ранно далечно метастазирание* – 20-50% имат далечни метастази при диагностицирането (в бял дроб, кости и мозък). Диагностиката включва УЗИ на шийна област, ТБ под ехографски контрол, КТ на шийна област, търсене на метастази в различни органи.

Лечението на анапластичния карцином е основно *оперативно*, като се извършва тотална тироидектомия с обширна лимфна дисекция. Само при около 5-10 % от пациентите е възможна пълна резекция на тумора. При всички случаи се препоръчва *постоперативна лъчетерапия*. *Химиотерапията* е с ограничен ефект.

Прогнозата е *много лоша*. Анапластичният карцином е най-честата причина за смърт от тироидни заболявания. Летален изход настъпва между 6 – 9 месеца от поставяне на диагнозата (в 95%) като само около 5-% от пациентите преживяват до 2 год.

Обикновена гуша - ендемична и спорадична

Определение. Гушата (струма) е уголемяване на щитовидната жлеза или на нейни части над нормалните за популацията размери. У нас е популярна класификацията на СЗО, но се ползва и Швейцарската скала. Палпацията надценява размера на малките гуши. При ехографско изследване за нормални се считат обеми до 17-18 ml при жените и до 20 ml - при мъжете.

Етиология и патогенеза. Струмигенезата може да се дължи на различни патогенетични фактори:

- йоден дефицит, а днес - и дефицит на селен
- струмигенни вещества (съдържат се в ряпа, зеле, маниока и др.)
- автономни процеси на щитовидната жлеза (възли)
- автоимунни заболявания на щитовидната жлеза
- възпаления (тиреоидити) и тумори на щитовидната жлеза
- ензимни дефекти в синтезата на щитовидните хормони (спорадична гуша)
- по-редки причини: акромегалия, резистентност към действието на щитовидните хормони, ангажиране от екстратироидни процеси (метастази, саркоидоза, лимфоми, паразити и ДР-)

Най-честата причина за обикновена гушавост е ендемичният дефицит на йод (ендемична струма). При йоден дефицит в началото уголемяването на щитовидната жлеза е дифузно (Struma diffusa). В продължение на години и десетилетия се стига до неравномерен растеж на отделни участъци в жлезата с дегенерация на други, при което се образуват възли, кисти и

фиброзирали участъци. Освен ендемичната гуша се среща и обикновена гуша при ензимни дефекти, които компрометират синтеза на щитовидните хормони, независимо от нормалния прием на йод (спорадична струма). Причина за изява на гуша могат да бъдат и тиреостатиците при предозиране.

Клинична картина. Ендемичната струма обикновено не се съпровожда от никакви оплаквания и се възприема като козметичен дефект. Понякога носенето на по-тесни яки е съпроводено от неприятно усещане за стягане. Големите струми могат да доведат и до механично притискане на структурите на шията.

При прегледа (оглед и палпация) се обръща внимание на големината и формата на струмата (дифузна гуша, наличие на един или няколко възела), на консистенцията (мека, еластична, твърдо-еластична, твърда) и подвижността на жлезата, както и на отграничеността ѝ от останалите тъкани.

Диагноза. Ползват се *образни изследвания* - ехография на ЩЖ, рентгенография на трахея и хранопровод при големи ретростернални струми с изместване и стеснение на същите; както и *функционални изследвания* (сцинтиграфия) и имунологични критерии (определяне на ТАТ и анти-ТРО, на ТРАК, измерване нивата на щитовидните хормони в серума и др.).

Нивата на тиреоидните хормони обикновено са нормални и само при много тежък йоден дефицит е възможно наличие на латентен хипотиреоидизъм. Ехографията показва дифузно увеличени размери при нормално изобразяващ се паренхим. Титрите на тиреоидните антитела са в референтни граници. При сцинтиграфско изследване каптацията на радиоизотопа може да бъде начално повишена, но след супресия с левотироксин е силно потисната (тест на Werner). Изследването на йодурията при възрастни лица днес не се прилага.

Усложнения. Големите струми могат да доведат до *симптоми на механично притискане и застои*, вкл. и до деформация на трахеята по типа "саблевидна трахея". При силно стеснение на трахеята се появява -задух и инспираторен стридор. Смутен е и актът на гълтане. В редки случаи се притиска и възвратният нерв и гласът става дрезгав. Опасна е появата на кръвоизлив в дегенеративно променена голяма ретростернална струма. Поради рязкото увеличаване обема на щитовидната жлеза с притискане на трахеята може да се стигне до задушаване на пациента.

Лечение. Когато ендемичната струма нарасне до степен да даде механични усложнения, средство на избор е оперативното лечение. Радиойодлечението, което води до известно свиване на жлезата се препоръчва само при наличие на абсолютни противопоказания за оперативно лечение.

Медикаментозното лечение е патогенетично. Йоднедоимъчната ендемична гуша се профилактира с *прием на йод*. Йодирането на солта е важен фактор за достатъчен внос с храната. При наличие на струма у деца и подрастващи е възможно лечение с йодиди 200-500 mcg дневно, с което често се постига намаляване обема на струмата. При бременни се препоръчва профилактика на дефицита с прием на 150-200 mcg дневно.

При пациенти под 35 години също може да се опита 6-месечно лечение с Levothyroxin в супресивни дози (ТСХ се поддържа между 0.1 и 0.4 UI/L). Целта е по пътя на обратната

връзка да се потисне стимулацията на щитовидната жлеза от ТСХ. Обемът на жлезата се контролира ехографски.

След резекция на голяма ендемична струма се провежда противорецидивна профилактика с Levothyroxin в супресивни дози за 9-12 месеца.

Заболявания на паращитовидните жлези. Нарушения на калциево-фосфорния обмен.

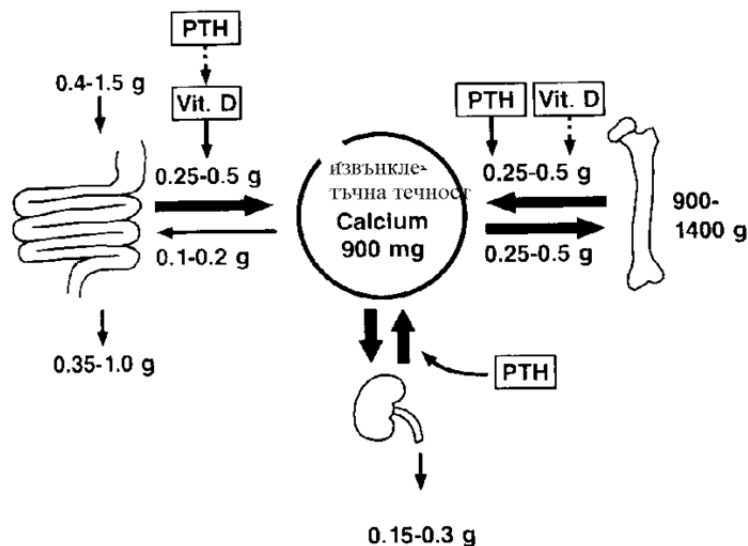
Функционално изследване на калциево-фосфорната обмяна

Физиологични основи

В калциево-фосфорната обмяна освен калция и фосфора тясно интегрирани са паращитовидният хормон, калцитонинът (отделян от парафоликуларните С-клетки на щитовидната жлеза) и витамин D.

В тялото на човека се съдържат около 1000 g калций като 99 % от него включен в състава на костта. Дневната нужда от калций при възрастните възлиза на около 1000 – 1200 mg елементарен калций, с изключение на повишените нужди до около 1500 mg при бременни и кърмачки, както и при постменопаузални жени. 1 mmol калций се равнява на 40 mg. Хомеостатичната циркулация на калция се осъществява с участието на скелета, червата и бъбреците (виж фигура 11).

Фигура 11. Калциева хомеостаза. С храната в червата ежедневно попадат между 400 и 1500 mg елементарен калций. От тях се абсорбират 20 до 60 %, а остатъкът се излъчва с фецеса. Попадналият в извънклетъчната течност калций може да се пренасочи към костите или бъбрека, където да се излъчи с урината. Среднодневната екскреция на калций с урината е 2.5 до 7.5 mmol/l (100-300 mg).



Около 90 % от чревната резорбция на калция се осъществява в дуоденума и йеюнума. В случай на повишени нужди се повишава и резорбцията в илеума и колона. Активното преминаване на калция през апикалната мембрана на ентероцитите се извършва с помощта на молекули-транспортери – епителния калциев канал TRPV6, зависимият от витамин D калбиндин (calbindin) и независимият от витамин D калмодулин (calmodulin). Преминаването в кръвта се извършва с помощта на специфични АТФ-зи. Възможна е и пасивна дифузия на калция. Резорбцията на калций в червата нараства с намаляване на количеството попадащ в тях калций – тя е средно 40-50 %. Това е причината при прием на 2 таблетки калциев препарат дневно те да се приемат с две различни хранения (2 x 1 таблетка). **Чревната резорбция на калция се:**

→ стимулира от: витамин D, хиперпаратиреозидизъм, нискокалциева диета, бременност и лактация, полови хормони (естрогени и андрогени), растежен хормон

→ потиска от: дефицит на витамин D, хипопаратиреозидизъм, стареене, глюкокортикоиди, левотироксин, фитати и оксалати

Среднодневната екскреция на калций с урината е около 200 mg. От отделения с първичния гломерулен филтрат калций около 60-65 % се реабсорбират в проксималните тубули заедно с вода и натрий (главно посредством междуклетъчни каналчета). Около 20 % се реабсорбират в дебелото възходящо рамо на бримката на Henle посредством активен и пасивен транспорт като бримковите диуретици потискат пасивната реабсорбция (чрез повлияване на натриево-

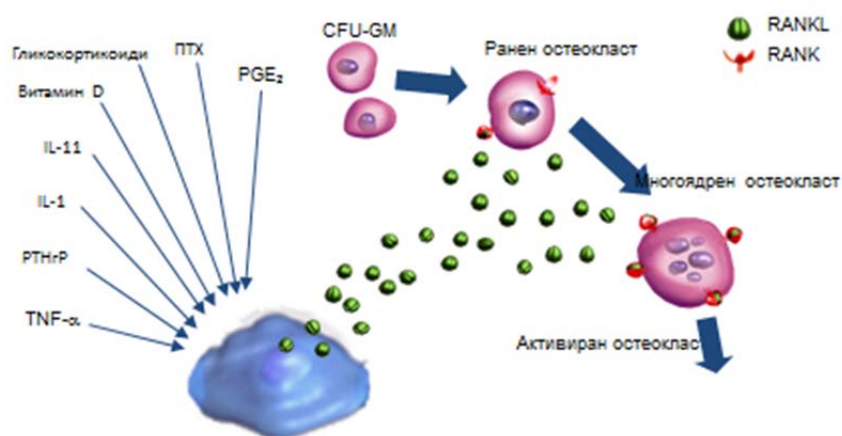
калиевия-хлорен котранспортер и трансепителния електрически градиент). Около 10-15 % се реабсорбират в дисталния тубул и се влият от въздействия върху тиазид-чувствителния натриево-хлорен котранспортер и амилорид-чувствителния епителен натриев канал. Затова и тиазидните диуретици понижават бъбречната калциева екскреция и могат да доведат до хиперкалиемия. Уринната екскреция на калция се регулира основно от ПТХа (увеличава се реабсорбцията в проксималния тубул, а в дисталния нефрон - екскрецията), витамин D (въздейства главно върху дисталните тубули) и калцитонина. В бъбрека се намират и калций-чувствителни рецептори, които потискат натриево-калиевия-хлорен котранспортер в случай на хиперкалциемия и повишават калциурията.

Калциевата хомеостаза се регулира основно от ПТХа и витамин D, които повишават серумните нива на калция; и донякъде от калцитонина, който ги намалява (чрез потискане на костната резорбция).

Физиологичната роля на ПТХа е да поддържа калциемията като повишава резорбцията на калций от храната в червата (в присъствието на витамин D), повишава реабсорбцията на калций в бъбрека и резорбцията на костно вещество от остеокластите (стимулирайки остеобластите, които отделят остеокласт-активиращи фактори, т.нар. лиганд на рецептор-активираните ядрени кинази, RANK). В бъбрека той въздейства на проксималните тубули (\uparrow фосфатен транспорт), на дисталните тубули (\uparrow калциурия) и на интерстициума (\uparrow хидроксилация на витамин D до активен метаболит). Независимо, че ПТХ повишава бъбречната реабсорбция на калций, *при първичен хиперпаратиреоидизъм е налице парадокс – хиперкалциурия*. Незначителното повишаване на серумните нива на калция води до масивното му отделяне в първичния гломерулен филтрат. 0.1 mmol/l промяна в серумния калций удвоява екскретираното в гломерулите количество. Така се надхвърля максималният праг на бъбречна реабсорбция и настъпва хиперкалциурия. За хиперкалциурията допринася и калций-чувствителният рецептор в бъбрека. *ПТХ е фосфатуричен хормон* и увеличава отделянето на фосфати. Фосфатурията, клирънсът на фосфатите са мярка за биологичната му функция.

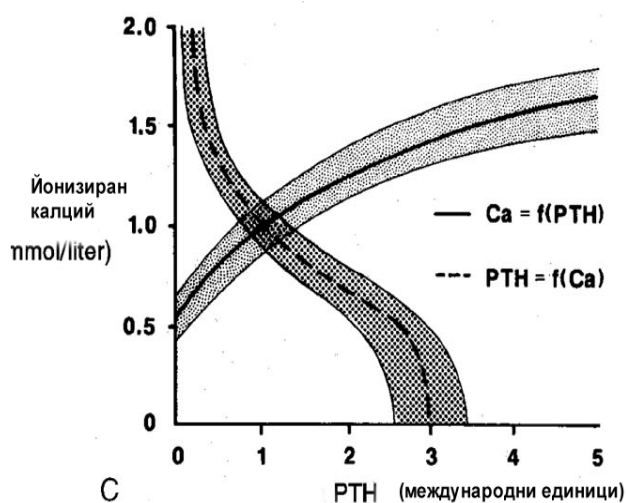
Действието на ПТХ в костта се основава на наличните върху остеобластите рецептори за РТН/РТН_r. След свързване с рецептора се стимулира производството на стимулиращия остеокластите RANK-лиганд и едновременно с него – на блокиращия го остеопротегерин (фиг. 12).

Фигура 12. Система RANK-лиганд – остеопротегерин. Отделяният от остеобластите RANK-лиганд стимулира набирането, узряването и диференциацията на остеокластите. Остеопротегеринът, също отделян от остеобластите, го свързва и така балансира действието му. Фактори като хипоестрогенемията, трайно повишеният ПТХ, интерлевкините (1,2,6 и др.), витамин D и други стимулират производството на RANK-лиганд и така – остеокластната костна резорбция.



Регулацията на секрецията на ПТХ се осъществява главно посредством калциевия и магнезиевия йон. Обратната връзка серумен калций – ПТХ се осъществява посредством калций-чувствителния рецептор (Ca-Mg-sensing receptor). Зависимостта между серумната калциемия и секрецията на ПТХ е експоненциална (**фиг. 13**). С повишаване на калциемията секрецията на ПТХ се потиска. Витамин D (посредством рецептора за витамин D, VDR) и високите магнезиеви нива също потискат секрецията му. При инактивиращи мутации на калций-чувствителния рецептор в парашитовидните жлези се установява динамично равновесие на ново, по-високо ниво на калциемията – така наречената *фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (хетерозиготи)* или *тежък хиперпаратиреоидизъм на новороденото (хомозиготи)*.

Фигура 13. Крива на секрецията на ПТХ в зависимост от калциемията.



Действието на ПТХ се осъществява посредством специфичен рецептор, общ за него и ПТХ-свързания пептид (PTHrP). Действието му е опосредствано от G-свързани протеини. Дефекти в свързващия протеин G_{α} са в основата на заболяването псевдохипопаратиреоидизъм.

Витамин D и метаболити. От храната постъпват *два вида метаболити на витамин D* – ергокалциферол (витамин D_2) от растителните продукти и холекалциферол (витамин D_3) от животинските източници. Двата вида метаболити се различават по страничните си вериги, като витамин D_3 е с около 30 % по-мощен от витамин D_2 .

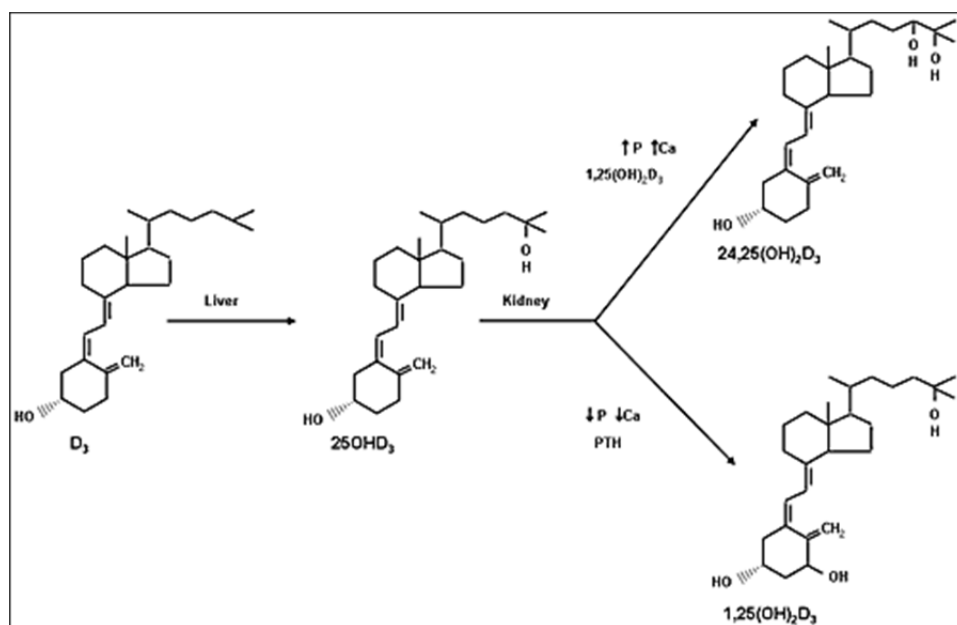
Метаболизмът на витамин D включва няколко стъпки:

→ Синтез в кожата под влияние на UV-лъчи от 7-дехидрохолестерол + хранителен прием = витамин D

→ хидроксилация в черния дроб = 25-OH витамин D

→ хидроксилация в бъбрека от 1α -хидроксилаза = $1,25-(OH)_2$ витамин D или активен метаболит, калцитриол (виж **фиг. 14**)

Фигура 14. Места на хидроксилиране на витамин D – черен дроб и бъбрек



Бъбречната 1α -хидроксилаза се стимулира от ПТХ, ниски серумни нива на калция и фосфатите, докато тя е понижена при бъбречна недостатъчност, високи нива на калцитриол, FGF-23, калций и фосфати.

В кръвта витамин D се пренася от витамин D свързващ протеин. Основни депа за натрупване са мастната тъкан, мускулите и черния дроб. Действието му се осъществява посредством вътреядрен витамин D-рецептор (VDR) след образуване на хетеродимер с рецептора за реиноид X. Ролята на витамин D и неговите метаболити е осигуряване на чревната резорбция на калций и фосфати (активира се синтезът на молекули-транспортери). Витамин D стимулира образуването на костния колаген, на локални растежни фактори (повлияващи мускулната и нервна функции) и минерализацията (производство на остеокалцин и остеопонтин, но и остеокластната костна резорбция (чрез системата RANK-RANK-лиганд). В бъбрека той усилва действието на ПТХ. Некласическите ефекти на витамин D включват потискане секрецията на ПТХ (чрез повишаване транскрипцията на калций-чувствителния рецептор), стимулация на инсулиновата секреция в панкреаса, подобряване на някои имунни феномени и други.

В серума се измерва нивото на **25-OH витамин D** – първия метаболит след чернодробната хидроксилация. Той **отразява общата импрегнация на организма с витамин D (депата)**. За достатъчност се приемат нива са над 20 ng/ml (=50 nmol/l), а за костно здраве - ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l). Активният метаболит 1,25-(OH)₂ витамин D се измерва при съмнение за проблеми с бъбречната хидроксилация и функция.

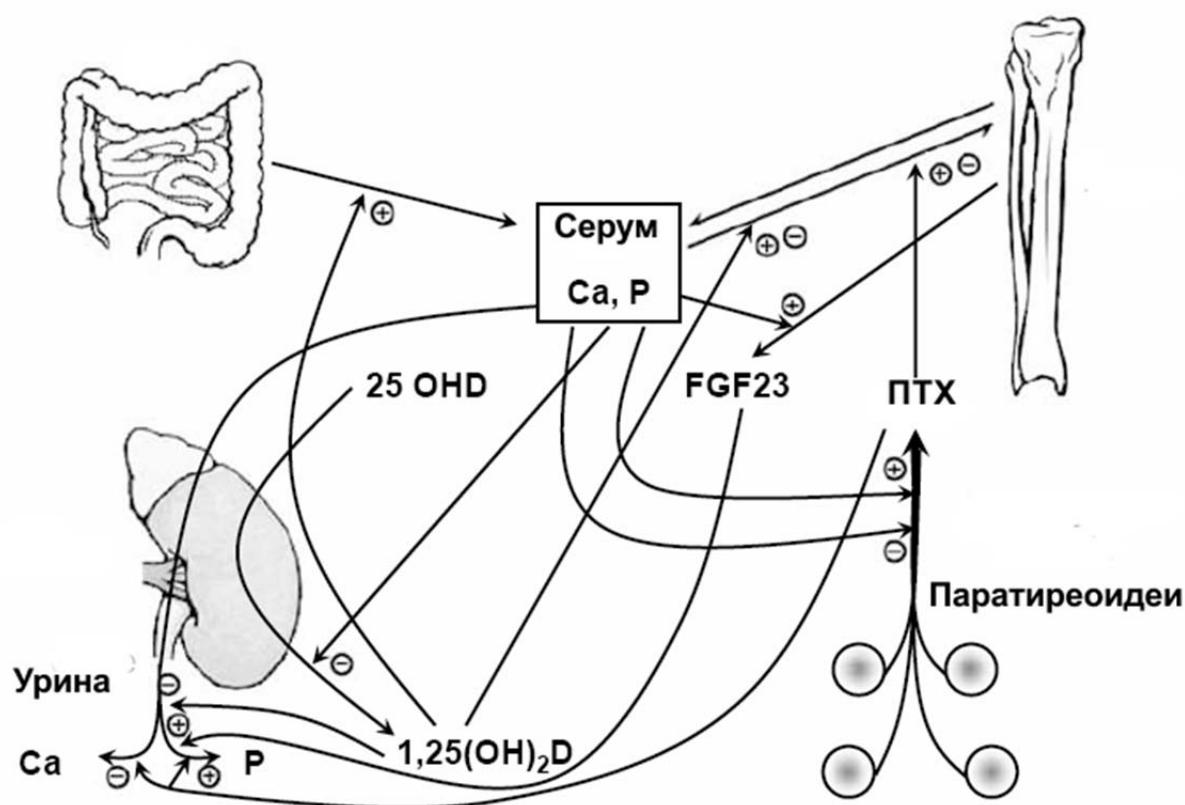
Минималната дневна нужда от витамин D при лица над 20 години възлиза на около 600 UI дневно, а при бременни, кърмачки и възрастни хора (над 70 години) – на около 800 UI (профилактични дози). Дозите за лечение на доказан дефицит на витамин D са средно 1000-2000 UI дневно.

Оптималната дневна нужда от **фосфати** е около 1400 mg като 1/3 от тях се резорбират в червата, а останалата част попада във фецеса. Резорбцията им в червата се влияе от жлъчната и панкреасна секреция, от витамин D (нараства) и от съотношението калций-фосфати в храната (високото съотношение намалява фосфатната абсорбция). Абсорбираните фосфати попадат в интерстициалната течност и се преразпределят между костното вещество и урината. Ежедневно с урината се отделят около 900 mg фосфати. От попадналите в първичния гломерулен филтрат фосфати 60-70 % се абсорбират в проксималните извити каналчета и около 10 % - в дисталните тубули. Основна роля при това играят фосфатно-натриевите котранспортери. Така например, ПТХ стимулира фосфатурията като увеличава гъстотата на фосфатно-натриевия котранспортер II по апикалната мембрана. Този котранспортер е прицел и на други регулиращи фосфатурията фактори като фибробластния растежен фактор 23 (FGF-23), щитовидни хормони, витамин D, повишен хранителен прием на фосфати. FGF-23 се синтезира от остеоцитите и остеобластите и е фосфато-понижаващ хормон - повишава фосфатурията, понижава образуването на активен витамин D (и чревната фосфатна абсорбция).

Регулацията на калциево-фосфорната обмяна е пример за комплексна взаимосвързана система (**фиг. 15**).

Фигура 15. Регулация на калциево-фосфорната обмяна с участието на ПТХ, витамин D и FGF-23.

Основните таргетни органи са бъбреците, червата и костите. ПТХ стимулира производството на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а той от своя страна потиска секрецията на ПТХ. FGF-23 понижава секрецията на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, докато той пък от своя страна повишава образуването на FGF-23.



Отчитане на базисното състояние на калциево-фосфорната обмяна.

Изследването на калциево-фосфорната обмяна започва традиционно с измерването на серумните нива на калция и фосфатите.

Около 40 % от общия серумен калций е свързан предимно с албумините, 15 % са свързани под формата на комплексни йони (лактатни, бикарбонатни); а оставащите 45 % са т. нар. свободна или йонизирана фракция. Йонизираният калций се влияе много по-слабо от техниката на венепункция (венозна стаза). При намаляване на албумина (напр. нефрозен синдром) е възможно общият калций да се понижи при нормални нива на йонизирания калций. При някои хиперпротеинемии (напр. мултиплен миелом), обратно, е възможно повишаване на общия калций при запазена йонизирана фракция. Използват се и специални

формули за корекция на нивата на измерения серумен калций според нивата на албумина (или общия белтък) – така нареченият албумин-коригиран калций. *За всеки 10 g/l общ белтък под нормата към общия калций следва да се добавят 0,2 mmol/l.*

При промяна в *алкално-киселинното равновесие* се променя съдържанието на бикарбонатни и лактатни йони, което води до отдаване или свързване на допълнителни количества свободен калций. Така метаболитната ацидоза „маскира“ хипокалциемията. Обратно, при метаболитна алкалоза се натрупват бикарбонатни йони, те свързват свободния калций и се „демаскира“ евентуална латентна хипокалциемия. При отклонения в рН се налага допълнителна корекция на *йонизирания калций* – *изваждат се 0.05 mmol/l за всеки 0.1 промяна на рН под 7.4.*

Едновременно с калциевите нива се измерват и нивата на *серумните фосфати*, които зависят от бъбречната им екскреция (т.е. от бъбречната функция), но и от биологичното действие на ПТХ. В миналото особено значение се е отдавало на т.нар. калциево-фосфатно произведение в (mg/dl)². Повишаването му се е смятало за предупредителен сигнал за опасност от поява на калциево-фосфорни отлагания в меките тъкани.

Полезно е едновременното изследване на *серумния магнезий*, тъй като нарушенията в концентрацията на този йон могат да имитират клиничните прояви на калциев дефицит.

Измерването на регулиращите калциево-фосфорния обмен хормони включва измерване на *серумния ПТХ и нивата на витамин D* (25-ОН витамин D и 1,25 (ОН)₂ витамин D). *Калцитонинът се измерва в серума само при съмнение за медуларен карцином на щитовидната жлеза* и няма отношение към патологията на паращитовидните жлези. Обикновено се измерва интактният ПТХ (т.е. цялата молекула от 84 аминокиселини). При някои заболявания като ХБН обаче в серума могат да се натрупат отломки от молекулата на ПТХ, които да променят отчитането му, без те да са биологично активни. Измерването на ПТХ задължително се съпоставя със серумните нива на калциемията. Табл. 6 отчита най-честите констелации при едновременното им определяне.

Таблица 6. Съчетани промени на серумните нива на калция и ПТХа

Нива на серумния калций	Нива на ПТХ	Вероятна група заболявания
↑	↑	Първичен хиперпаратиреоидизъм
↑	Норма или ↓	Други (най-често малигнени) хиперкалциемии: метастази, саркоидоза, миеломна болест
↓	↓	Първичен хипопаратиреоидизъм

↓	Норма или ↑	Вторичен хиперпаратиреоидизъм при ХБН или псевдохипопаратиреоидизъм
---	-------------	---

За биологичното действие на ПТХ може да се съди по нивата на **уринния цАМФ** и фосфатурията.

Екскрецията на калций и фосфор в урината се изследва на фона на провеждана стандартизирана и бедна на калций и фосфор диета (150 mg калций и 400 mg фосфати дневен прием за 3 дни). Поради ниския прием на калциеви продукти сред общото население тази проба често се осъществява и без предварителна подготовка. Изследват се уринни нива на калциурията и фосфатурията, клирънс на фосфатите (норма 5-13 ml/min.) и тубулна реабсорбция на фосфатите (ТРФ). ТРФ се изчислява по формулата:

$$ТРФ = 1 (100\%) - \text{фосфатен клирънс/креатининов клирънс (\%)} \text{ (норма 75-90 \%)}$$

Това изследване оценява *фосфатуричното действие на ПТХ* (виж **табл. 7**).

Таблица 7. Промени в уринната екскреция на калция и фосфатите при първичен хипер- и хипопаратиреоидизъм

	Калциурия 2-8 mmol/ден	Фосфатурия	Фосфатен Клирънс 5-13 ml/min.	ТРФ 75 – 90 %
Първичен хиперпаратиреоидизъм	↑	↑	↑	↓
Хипопаратиреоидизъм	↓	↓	↓	↑

Изследването на калциево-фосфорната екскреция с урината е показателно *само при сравнително запазена бъбречна функция и липса на значителни отклонения в системата на витамин D*.

Динамични тестове за оценка на калциево-фосфорната обмяна

Днес при хиперкалциемии се прилага *основно проба на Хауард (Howard)* или нейна перорална модификация (калциева закуска). *Тестът на Хауард (Howard)* в оригиналния му

вариант представлява калциева инфузия - за 3 часа бавно венозно във физиологичен разтвор се вливат около 15 ml калциев глюконат на всеки 10 kg телесно тегло, като се очаква повишената калциемия да потисне секрецията на ПТХ, съответно да се понижат нивата му в серума или да се повиши фосфатемията (поради спадане на фосфатурията). Днес вместо венозна инфузия може да се приложат 2-3 g елементарен калций per os под формата например на табл. разтворим калций (5-6 табл. от 600 mg, от които се резорбира около половината количество). Фосфатемията и нивата на ПТХ се отчитат базално и на 4-ия час. При първичен хиперпаратиреоидизъм не се очакват изменения. При функционален хиперпаратиреоидизъм (например при дефицит на витамин D) се наблюдава понижаване на ПТХ с поне 50 %. Тестът е безопасен само ако изходните серумни нива на калция са под 3,0 mmol/l.

При хипокалциемии може да се приложи осъвременен вариант на *фосфатно-диуретичния тест на Елсуърт-Хауърд* (Elsworth-Howard). Принципът му е измерване на биологично действие на ПТХ (фосфатурия или уринни нива на цАМФ) след приложение на синтетичен (в миналото) или рекомбинантен (днес) ПТХ. Когато хипокалциемията се дължи на хипопаратиреоидизъм, приложението на ПТХ я коригира, докато при псевдохипопаратиреоидизъм (нечувствителност на рецепторните системи към действието на ПТХ) хормонът не предизвиква биологичен резултат. Разграничават се и двете форми на псевдохипопаратиреоидизъм – при първата (с дефект в извънклетъчната компонента на рецептора за ПТХ) съдържанието на уринен цикличен АМФ се повишава, докато при втория тип (с дефект в по-ниско разположените сигнални каскади) – цАМФ в урината не се променя.

Хиперкалциемии

Хиперкалциемията възниква по няколко възможни механизма – повишена чревна абсорбция, повишена костна резорбция, понижено излъчване от бъбрека. Тя може да настъпи *остро* или да протича *хронично*. Хроничната хиперкалциемия е част от симптоматиката при първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) и е описана и по-нататък. Хиперкалциемията повишава поляризацията на клетъчните мембрани, поради което основните симптоми при лека хронична хиперкалциемия са неврологични и психични – неспокойствие, уморяемост, липса на сила. Възможно е отлагане на калциеви кристали в бъбречния интерстициум (нефрокалциноза), съдовете, миокарда. *Острата хиперкалциемия протича с никтурия и анорексия, а по-късно с гадене, последвано от повръщане, повишена диуреза.* В бъбрека хиперкалциемията причинява загуба на вода поради антагонизиране действието на АДХ (функционален нефрогенен безвкусен диабет). Развиват се миопатия и запек. Може да

настъпят тежка дехидратация и прострация. Опасността идва от страна на сърцето, като стойности на серумния калций над 4,0 mmol/l са животозастрашаващи (удължаване на коригирания QT-интервал и спиране на сърцето в систола). Възможно е да се появи коремна болка или панкреатит (от белтъчни преципитати в дуктусите).

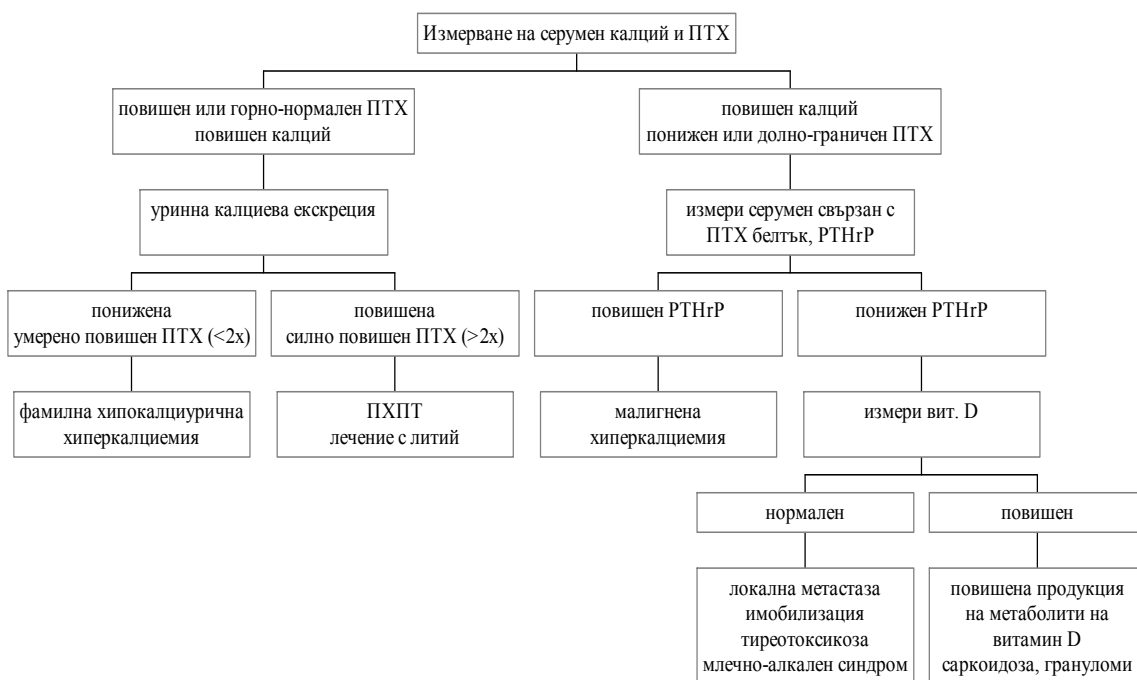
Диференциалната диагноза на най-честите хиперкалциемични състояния налага едновременно изследване на серумните калций, фосфати, магнезий, албумин, креатинин, ПТХ и евентуално 25(OH)D. Изключват се прием на тиазиди или литий (понижават бъбречната калциева екскреция). Основен разделител е нивото на ПТХ – ако то е увеличено или горно-гранично, се касае за първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ), ако е понижено – за малигнена хиперкалциемия или други състояния, изброени накратко по-долу. Ако хиперкалциемията е открита случайно при липса на друга тежка съпътстваща патология, най-често се касае за ПХПТ. Ако е открита при хоспитализирани по друг повод пациенти, тя най-често е малигнена. Ако е настъпила остро или се влошава бързо следва да се мисли за малигнена хиперкалциемия, отравяне с витамин D, докато бавно настъпващата и прогресираща (над 6 месеца) най-вероятно се дължи на ПХПТ или прием на определени медикаменти.

Алгоритъмът за диференциална диагноза на хиперкалциемиите е показан на **фиг. 16**.

Фигура 16. Опростен алгоритъм за диагностика на хиперкалциемиите

Насоката е в зависимост от нивата на ПТХ:

- повишен ПТХ ► вероятен ПХПТ
- нормален или понижен ПТХ ► търсят се хуморални фактори като РТНр, остеокласт-активиращи фактори, ниво на витамин D и други.



Малигнените хиперкалциемии най-често биват хуморални и се дължат на ектопична секрция на ПТХ-свързан пептид (PTHrP) от карциноми (на белия дроб, хранопровода, кожата, маточната шийка и други). PTHrP стимулира костната резорбция и понижава уринната калциева екскреция. Развиват се и хипофосфатемия и хиперфосфатурия. Серумните нива на PTHrP могат да бъдат измерени. Някои карциноми предизвикват хиперкалциемия в резултат на локална остеолиза (основно карцином на гърдата и лимфопролиферативни заболявания).

Хиперкалциемия се развива и при наличие на супрафизиологични нива на 1,25(OH)₂витамин D при грануломатозни заболявания (саркоидоза, туберкулоза, хистоплазмоза и други) поради наличие на свръхактивирана 1 α -хидроксилаза в грануломите. Например, при саркоидоза 20 % от пациентите имат хиперкалциурия и около 10 % - хиперкалциемия. Това налага измерване на двата метаболита на витамин D – 25(OH)D и 1,25(OH)₂D.

Хиперкалциемия може да се развие при хипертиреозидизъм (увеличен костен обмен), остра надбъбречна и бъбречна недостатъчност (липсваща екскреция), продължително обездвижване (спад на костното изграждане и повишена резорбция). При едновременен прием на мляко и големи количества калций е възможно да се появи млечно-алкален синдром (в миналото главно при ексцесивен прием на антиациди, съдържащи калций).

Доброкачествена фамилна хиперкалциемия се дължи на дефект на регулацията на ПТХ калций-чувствителен рецептор.

Възможна е и интоксикация с витамин D при продължителен перорален прием на високи дози – например над 4000-10 000 UI дневно холекалциферол. При лечение с високи дози тиазидни диуретици намалява бъбречния клирънс на калция. Интоксикацията с витамин А може да доведе до хиперкалциемия. Литиевите препарати стимулират секретията на ПТХ и понижават уринната калциева екскреция.

Терапевтично поведение. При остра хиперкалциемия или значима хиперкалциемия най-важно е първо да се предприеме бърза рехидратация на болните («разреждане» на калция) с венозни инфузии на физиологичен разтвор (по 1 l на всеки 3-6 часа). След първите 1-2 l се включва и бримков диуретик, напр. Furosemid (Furanthril) в доза 100-200 mg на всеки 6 - 8 часа, успоредно с вливането на натриев хлорид (за усилване на уринната екскреция на калция). Като терапевтични средства, които потискат остеокластната костна резорбция и нормализират калциемията, се прилагат калцитонините (по 100 UI калцитонин от съомга на всеки 6 часа венозно) или антибиотикът цитостатик Mitramycin (у нас не се прилага).

Съвременен подход е венозното приложение на бифосфонати, напр. Pamidronate, Ibandronate, Zolendronate. При ритъмни сърдечни нарушения на фона на хиперкалциемия се препоръчва и повишаване на серумния калий до нива на горна граница на нормата (напр. 5-5,5 mmol/l) с бавни венозни калиеви инфузии.

Първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ)/

Hyperparathyroidismus primaria

Определение и епидемиология. ПХПТ се характеризира със свръхсекреция на ПТХ от автономно разраснали се парашитовидни жлези, нереагиращи адекватно на физиологичната серумна калциева концентрация. Годишната заболяемост достига 3 на 10 000, а честотата сред общото население - до 1-2 на 1000 (0,1-0,2 %). Жените боледуват 2-3 пъти по-често. Възрастовият пик е в 5-ото и 6-ото десетилетие от живота. До 2-3 % от постменопаузалните жени с остеопороза могат да имат ПХПТ.

Етиология и патогенеза. В 80-85 % от случаите на ПХПТ се установява тумор на една от парашитовидните жлези - *аденом*. Това е моноклонално заболяване; в 20-40 % е налице активизираща мутация на гена за циклин Д1 на хромозома 11. В 10-15 % от случаите са засегнати едновременно и четирите парашитовидни жлези (*хиперплазия* или множествени аденоми в резултат на геномна мутация). При 3/4 от хиперплазиите има поликлонално разрастване. В около 5 % са налице аденоми на две или повече жлези. Изключително рядко (под 1%) се среща *паратиреоиден карцином*. Карциномите се доказват обикновено от наличните метастази и извънредно високите нива на серумния калций и ПТХ. ПТХ може да се секретира и от *паратиреоидни кисти* (<2-3 %).

ПХПТ може да се проявява фамилно, най-често в рамките на множествената ендокринна неоплазия от тип 1 (MEN I), която включва и тумори на хипофизата, на ендокринния панкреас (синдром на Zollinger-Ellison) и на надбъбрека. Генът за тази болест се намира в 11-а хромозома. При MEN тип II а ПХПТ се съчетава с медуларен карцином на щитовидната жлеза и феохромоцитом. Отделните неоплазми се изявяват последователно, а не едновременно. При фамилна анамнеза за хиперпаратиреоидизъм или ендокринни тумори следва активно да се търсят проявите на множествена неоплазия (синдроми MEN).

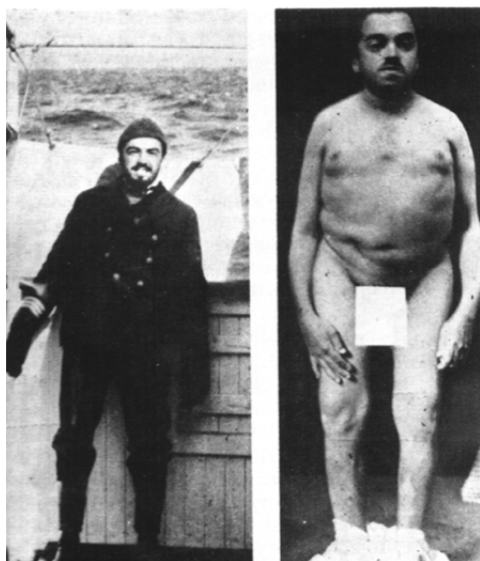
Възможно появата на парашитовидни аденоми да се благоприятства от лъчелечение в млада възраст, както и от продължителен прием на литий. Продължителната стимулация на парашитовидните жлези при вторичен хиперпаратиреоидизъм (в рамките на ХБН) също е причинен фактор за развитие на автономно секретирани аденоми на фона на хиперплазираната жлезна тъкан (третичен хиперпаратиреоидизъм).

При леките форми на ПХПТ хиперкалциемията възниква вследствие на повишената обратна реабсорбция на калций в бъбрека и повишената чревна абсорбция (повишена е продукцията на активен витамин D в бъбрека). В костта при леките форми преобладава анаболният ефект на ПТХ и костната маса почти не се променя. При тежките форми силното повишение на ПТХ води до увеличена стимулация на остеокластите от остеобластите с последващо костно разграждане и отрицателен костен баланс. Извличането на калций от костите задълбочава хиперкалциемията и хиперкалциурията, като последната в съчетание с хиперфосфатурията води до нефрокалциноза и нефролитиаза. Хроничната хиперкалциемия стимулира секрецията на гастрин и често се придружава от повишена киселинност и язви на стомаха.

Днес повечето болни биват откривани случайно в рамките на рутинни лабораторни изследвания.

Клинична картина. На **фиг. 17** е показана класическата еволюция на болестта при американския капитан Мартел, описана от Олбрайт, довела до обособяването на нозологичната единица ПХПТ.

Фигура 17. Илюстрация на класическата еволюция на ПХПТ при американския капитан Мартел, описана от Олбрайт



Разгърнатата клинична картина се доминира от проявите на хронична хиперкалциемия, бъбречен и костно-ставен синдром.

Хронични хиперкалциемии. Синдромът на хронична хиперкалциемия включва редица симптоми, които са еднакви независимо от етиологията ѝ. Основно са засегнати бъбрекът, стомашно-чревният тракт и ЦНС. *При някои пациенти преобладава костното засягане (костна форма), а при други бъбречното (бъбречна форма)* поради различната индивидуална тъканна чувствителност към действието на ПТХ. Ето защо се разграничават бъбречна, костна и смесена форма.

Дискретните симптоми, като астено-адинамия, уморяемост, проксимална мускулна слабост и видима хипотрофия на мускулатурата, отслабени сухожилни рефлексии, са неспецифични и остават неразпознати.

Костни промени (костна форма)

Типична проява е дифузната **демнерализация на скелета**; в напредналите случаи с разрастване на фиброзна тъкан в медуларните пространства (фиброзен остейт). Туморите имат склонност към кръвоизливи и некрози и се обозначават като «кафяви тумори» или епулиди. Възможно е и образуване на кисти – osteitis fibrosa cystica. Типична ранна локализация е челюстната кост. Епулидите претърпяват обратна еволюция след излекуване на ПХПТ. Типична за демнерализацията при ПХПТ е субпериосталната костна резорбция с кистоподобни изменения в компактата, които се виждат добре на рентгенография на проксималните и средните фаланги на пръстите на ръцете. В черепните кости демнерализацията води до изтъняване по типа «сол и пипер» (фиг. 18).

Фигура 18. Черепна рентгенограма при класически ПХПТ – компакта като „поръсена със сол и пипер“



Дифузната остеопороза причинява фрактури (на дълги кости и други) и днес е една от честите причини за търсене на лекарски съвет. Фрактурният риск при ПХПТ отговаря на този при здрави жени с подобно намаление на костната минерална плътност (КМП). Намалението на костната маса може да бъде доказано чрез остеодензитометрия (DXA на прешленни тела, бедрена шийка или радиус). Особеното при ПХПТ е, че най-голямо е намалението на КМП на радиуса, последвано от бедрената шийка, и най-малко – на прешленните тела; докато при постменопаузалната остеопороза редът обикновено е обратен (най-голямо понижение на КМП се регистрира на прешлените и най-малко – на радиуса). Това е така нареченият **дензитометричен подпис на ПХПТ**. Поради тази особеност при жените с ПХПТ най-висок е рискът от фрактури на кортикалните костни места (радиуса) и много по-нисък – на прешлените.

Засяга се и ставният апарат – халтавост на ставите, отлепване на сухожилията, хондрокалциноза (отлагане на калциеви соли в хрущялите и мускулите). Може да се появи «патешка походка».

Бъбречни увреждания (бъбречна форма)

Хиперкалциурията уврежда бъбрека и води до частичен инсипиден диабет с полиурия и полидипсия (нечувствителност на рецепторите за АДХ). При възрастните пациенти има опасност от обезводняване. Хроничната хиперкалциурия води до отлагане на конкременти (най-често калциеви оксалати, по-рядко фосфати). Не се открива връзка между степента на калциурията и риска от калкулоза. Такава се наблюдава само при пациентите с индекс на телесна маса над 30 kg/m². Чести са кораловидните и отливъчните конкременти. *Двустранната рецидивираща нефролитиаза* налага изключване на ПХПТ. Възможно е и развитие на бъбречна калциноза, при което основно страда интерстициумът и бъбречната функция. Бъбречната форма има дълга еволюция и обикновено не се съпровожда от костни лезии, което затруднява диагностицирането на ПХПТ.

Други прояви

Стомашно-чревен синдром - стимулира се секрецията на гастрин, поради което болните се оплакват от «киселини», чувство на гадене (рефлукс) и безапетитие. Често се наблюдава и тежък запек (може да наподобява паралитичен илеус). При 10-15 % от случаите се развива пептична язва, понякога множествена, рядко рецидивираща и кървяща. Описва се и поява на панкреатит (остър и рецидивиращ).

Сърдечно-съдово засягане – калцификати в клапния апарат, миокарда и коронариите;
повишена съдова ригидност

Основните симптоми при ПХПТ и тяхната честота са обобщени по-долу:

1. Неспецифични симптоми в резултат на хиперкалциемичния синдром:

- бъбречни симптоми (60-70 %): полиурия, полидипсия, дехидратация
- стомашно-чревни симптоми (20-30 %): гадене, повръщане, дехидратация
- неврологични оплаквания: уморяемост, хипорефлексия, парестезии
- психична симптоматика: склонност към депресия

2. Относително по-специфични симптоми:

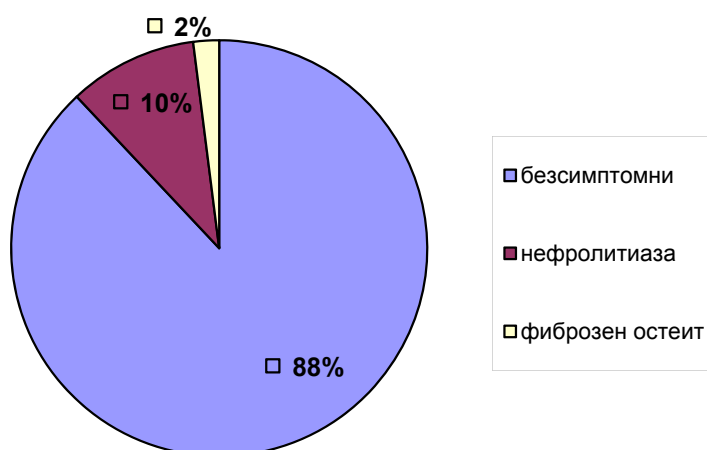
- нефролитиаза (65 %), нефрокалциноза (10 %)
- стомашна язва (10-12 %), панкреатит (5-7 %)
- остеолиза на костите на ръцете и краката, остеокластоми, загуба на компакта.

Съвременна еволюция на клиничната изява на ПХПТ

До 70-те години на миналия век ПХПТ се е представял с типичната клинична картина на бъбречната или костна форма. До началото на 21-и век е било типично безсимптомното протичане с водеща хиперкалциемия. Днес е типична безсимптомната форма, с нормокалциемия и само хормонални промени (повишен ПТХ).

Разпределението на болните според клиничната форма на ПХПТ в последното десетилетие е представено на **фиг. 19**.

Фигура 19. Разпределение на болните според клиничната форма на ПХПТ



При тежките форми е възможна *хиперкалциемична криза*, която се характеризира със засилване на нервно-психичните смущения до степен на сомнолентност и кома. Дехидратацията води до преренална бъбречна недостатъчност с олигурия/анурия. Опасността

за живота на пациентите налага незабавното започване на етиопатогенетични и симптоматични мероприятия. Опасност от хиперкалциемична криза съществува при серумен калций над 3.7 mmol/l.

Диагноза

Диагнозата ПХПТ се поставя с лабораторни и хормонални изследвания (първи етап); локализацията на разрасналата паратиреоидна тъкан се уточнява на втори етап с образни изследвания.

Лабораторна диагностика. Патогномонично е съчетанието от хиперкалциемия и високо ниво на ПТХ. Предпочитан метод за измерване на ПТХ е IRMA (тип «двоен сандвич» - с 2 антители), който отчита нивата на биологично-активния хормон. Като норми се приемат ориентировъчно 7.0 pmol/l или 65 pg/l. И *незначително повишение на ПТХ над горната граница на нормата при нормална калциемия може да се дължи на асимптомен ПХПТ* – обаче след изключване на други причини за хиперпаратиреоидизъм (функционален).

Изключването на функционален (вторичен) хиперпаратиреоидизъм изисква оценка на:

- *бъбречна функция* (серумен креатинин и изчислен креатининов клирънс) – за изключване на начална ХБН (тя протича с високи серумни фосфати)

- серумни нива на *25-ОН-витамин D* - изключване на дефицит, понижена калциева резорбция в червата и компенсаторно извличане от костите (протича с относително ниски нива на серумните калций и фосфати)

- *бъбречна хиперкалциурия* (уринен калций > 7 mmol/24 часа или над 300 mg) – загубата на калций се компенсира с костна резорбция

- някои *лекарства* – тиазиди, литий.

Показател за биологичното действие на ПТХ в костите може да бъде алкалната фосфатаза и по-специално нейната костна фракция, която е значително повишена при ПХПТ. Като допълнителни показатели за хроничното действие на повишените нива на ПТХ могат да служат повишението на серумните хлориди и намалението на бикарбонатите – хиперхлоремична метаболитна ацидоза (ПТХ води до бъбречна екскреция на бикарбонати).

При изследване на уринната екскреция е типична констелацията от хиперкалциурия, хиперфосфатурия, повишен клирънс на фосфатите и намалена тубулна реабсорбция на фосфатите (фосфатурично действие на фосфатите). Разширеният набор изследвания включва

и евентуално определяне нивата на витамин D (за разграничаване на интоксикацията с витамин D или повишеното производство на сходни молекули от различни тумори) или РТН-гР.

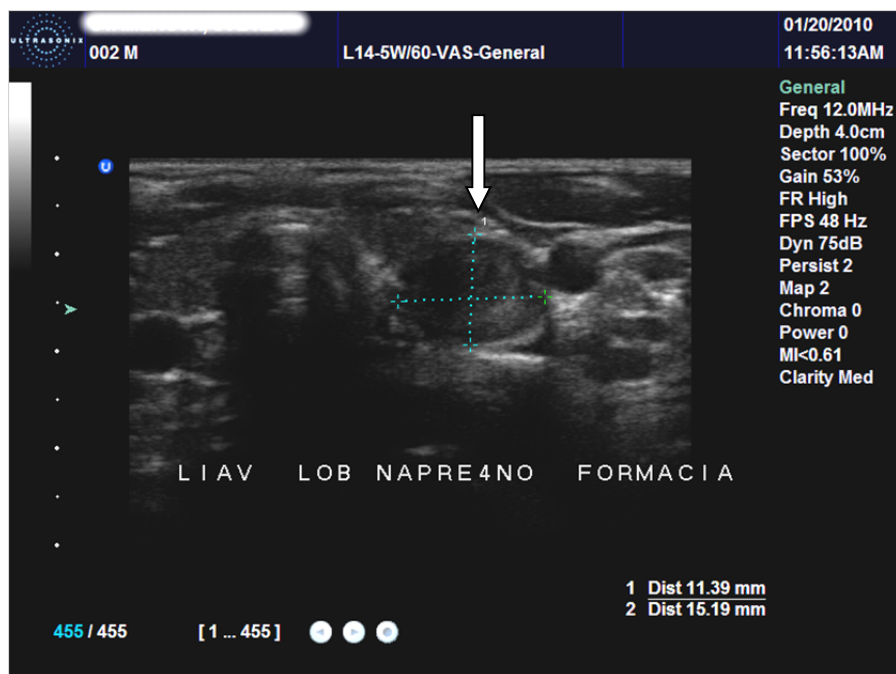
Образна диагностика. Изобразяването на паращитовидните жлези обикновено започва с ехография на шийната област, последвана от сцинтиграфско изследване със Tc99-MIBG - SPECT (single-photon emission computed tomography).

Най-често описваните ехографски характеристики на паратиреоидния аденом са (виж фиг. 20):

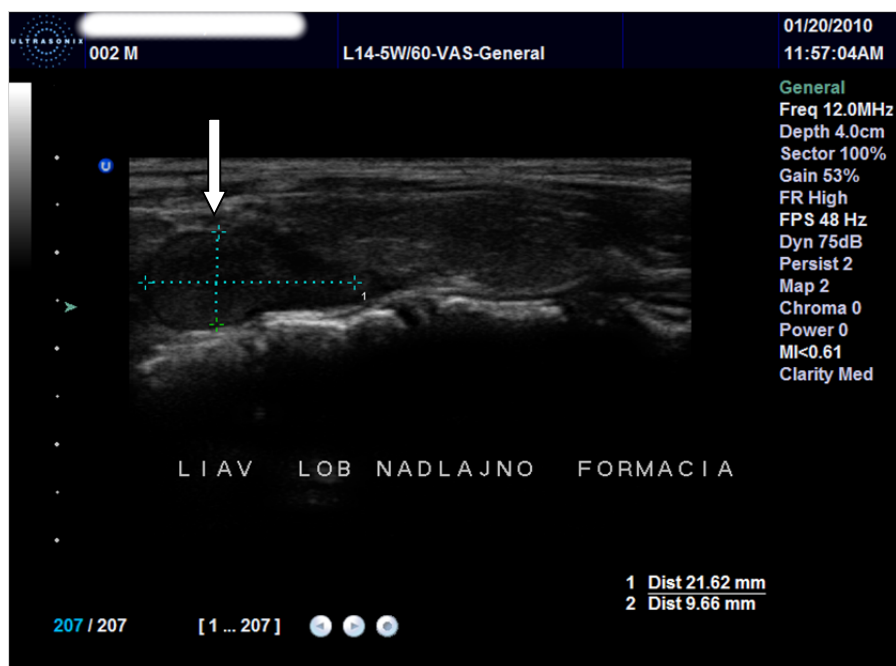
1. Локализация извън, но около ЩЖ. Големината им е от няколко милиметра до 10-40 mm.
2. Овална, бобовидна, капковидна или удължена форма.
3. Хипоехогенна, хомогенна и солидна структура.
4. Наличие на хранеща полюсна артерия и вътрешен кръвоток.

Фигура 20. Паращитовиден аденом зад левия лоб на ЩЖ, 12 MHz

а/ Аденомът е зад левия лоб на ЩЖ в напречен срез (стрелка)



б/ Аденомът е под долния полюс на левия лоб в надлъжен срез (стрелка)



При сцинтиграфията с Tc^{99} **MIBG** изотопът се задържа в парашитовидните аденоми на късните снимки (60-а мин). Съвременна алтернатива е изследването с еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT), която съчетава изотопното изследване с целотелесно скениране. Изследването със SPECT има предимството пред конвенционалната сцинтиграфия, че изобразява ектопично разположените парашитовидни тумори.

Данните от ехографското и сцинтиграфското изследване се комбинират за изработването на «топографска карта на лезията», която да улесни хирурга при евентуалната оперативна намеса. В трудните случаи се налага и изследване на шийната област с КТ (4-D версия) или МРТ. Това се налага основно при съмнение за паратиреоиден карцином – за оценка на инфилтрацията на прилежащите структури.

Помощна техника е **тънкоиглената биопсия под ехографски контрол**, при която може да се верифицира цитологично характерът на изобразяваната лезия или да се измери нивото на ПТХ в смив от биопсичната игла (при ПХПТ то е повишено)

Диференциално-диагностичен процес

При хиперкалциемия е задължителен задълбоченият диференциално-диагностичен процес. **Диференциалната диагноза** на ПХПТ, от една страна, включва диференциалната диагноза на лабораторната находка – хиперкалциемията; а от друга страна - на основните клинични

прояви. Клинично се налага отграничаване от *първична остеопороза, обикновена бъбречнокаменна болест или хиперациден гастрит.*

Лечение

Лечението на острата хиперкалциемия е изложено по-горе.

Радикалното лечение на ПХПТ е *хирургичното* отстраняване на хиперсекретиращата паращитовидна тъкан. В последните години много от диагностицираните с ПХПТ пациенти са асимптомни. *Показания за операция са:*

- серумен калций над 3.0 mmol/l
- креатининов клирънс под 60 ml/min
- остеопороза с фрактури
- млада възраст - под 50 год.

Хирургичното лечение се предпочита при млади хора (< 50 год.), както и при рецидиви или лош комплайънс при консервативното лечение. При хирургичната ревизия на шията внимателно се оглеждат и 4-те жлези. Възможно е по време на самата операция да се измери на серумно ниво на ПТХ със свръхбърз метод (за 30 мин), с което да се потвърди отстраняването на продуциращата ПТХ тъкан. За предотвратяване на постоперативния хипопаратиреоидизъм някои школи прилагат автотрансплантацията на част от паращитовидна жлеза в трицепса на мишницата.

Следоперативен контрол. В първите седмици след успешна операция може да се изяви хипокалциемия с тетаничен синдром. При повечето пациенти нивата на калция остават нормални или долногранични. Ранната хипокалциемия (1-2-ри ден) е по-характерна за постоперативния хипопаратиреоидизъм, а късната (след 10-ия ден) - за синдрома на "жадните кости", които компенсаторно поемат големи количества калций. Хипопаратиреоидизъм се развива по-често след операция по повод хиперплазия или множествени аденоми (отпада по-голям обем тъкан). Обикновено спира образуването на бъбречни конкременти, а костната маса се възстановява. Възможен е и рецидив на хиперпаратиреоидизма, особено при пациенти с множествени аденоми и MEN I. Това налага ежегодното им проследяване.

Поведение при безсимптомен ПХПТ. Засега естественият ход на заболяването не е съвсем проучен и липсват клинично-лабораторни критерии за предсказването му. Приема се, че болестта има хроничен ход и няма голяма тенденция към влошаване, но е възможно рязко засилване секрецията на ПТХ с изостряне на нарушенията (при около 25 % от болните). Затова серумният калций трябва да се изследва два пъти, а уринната екскреция на калций –

веднъж годишно. Основната грижа е предотвратяването на хиперкалциемия с достатъчен дневен прием на течности и евентуалното приложение на бримкови диуретици (фуросемид). Особено важно е избягването на дехидратация, имобилизация и лечение с тиазидни диуретици. Патогенетичното лечение за избягване на костните промени при постменопаузални жени е с бифосфонати. Разработва се и лечение с калцимитетици – вещества, потискащи секрецията на ПТХ посредством активиране на калций-чувствителния рецептор.

Вторичен хиперпаратиреоидизъм/Hyperparathyroidismus secundaria

Определение. Вторичният хиперпаратиреоидизъм се характеризира с понижаване на серумните калциеви нива с последваща по регулаторен път свръхсекреция на ПТХ.

Етиология и патогенеза. Хроничната хипокалциемия с вторичен хиперпаратиреоидизъм е типична находка при намалена чревна резорбция на калций или при бъбречна недостатъчност. Чревната резорбция е намалена при понижен внос на калций и витамин D с храната (напр. при лактозна непоносимост) или при хронични чревни заболявания (малдигестия, малабсорбция). При бъбречна недостатъчност водещ механизъм е спадането на клирънс на фосфатите с последваща хиперфосфатемия, намалена чревна калциева абсорбция и хипокалциемия (при клирънс на креатинина под 60-70 ml/min). При по-нататъшната еволюция се нарушава и бъбречното образуване на активен витамин D, вследствие на което отпада потискащият му ефект върху секрецията на ПТХ (при клирънс на креатинина под 30 ml/min). Това благоприятства хиперплазията на паращитовидните жлези. Развива се бъбречна остеодистрофия – специфична смесица от дифузна остеопороза, остеомаляция, остеофиброза и адинамична костна болест.

Диагноза. Патогномоничното изследване за бъбречна недостатъчност е изследването на серумния креатинин. При недостатъчен прием на калций с храната или дефицит на витамин D е типично едновременното понижаване на калциемията и фосфатемията. При нарушения в секрецията на ПТХ промените в серумния калций и фосфати са в противоположна посока (висок калций с ниски фосфати при ПХПТ или нисък калций с високи фосфати при хипопаратиреоидизъм).

Лечение. Необходим е достатъчен прием на калций (700 - 1300 mg елементарен калций дневно с храната или под формата на калциев цитрат или карбонат) и витамин D. Предпочитат се активният метаболит 1,25(OH)₂-витамин D (Calcitriol, Rocaltrol) или

хидроксилираният на 1-во място 1(ОН)витамин D (Alfacalcidol), които коригират калциемията и потискат секрецията на ПТХ и жлезната хиперплазия. В съчетание с калций Calcitriol се прилага в доза 0,25 – 1 mcg дневно, а Alfacalcidol – 1 mcg дневно. При хиперфосфатемия се прилагат нови синтетични метаболити на витамин D (Paricalcitol, tab. 4 mg) или калцимитетици (Cinacalcet, tab.30, 60 и 90 mg).

Когато консервативното лечение е безуспешно, може да се проведе паратиреоидектомия по оперативен път с автотрансплантация на остатъчна тъкан в мишницата.

Хипокалциемии

Определение. Хипокалциемията е състояние, при което йонизируаният (биологично активен) калций в серума е под нормата (1.10 – 1.35 mmol/l)

Етиология и патогенеза. Основната защита на организма срещу хипокалциемия се осъществява от ПТХ и витамин D, така че наличието ѝ се дължи на нарушено действие на тези 2 хормона.

Най-честите причини за хипокалциемия са:

1. *Липса на биологично активен витамин D* (дефицит на витамин D, 1 α -хидроксилазна недостатъчност, ХБН)
2. *Липса на ПТХ - хипопаратиреоидизъм* (хирургичен, автоимунен, неонатален, фамилен, активираща мутация на калций-чувствителния рецептор)
3. *Нечувствителност към действието на ПТХ или витамин D* – псевдохипопаратиреоидизъм, витамин D резистентен рахит, лечение с бифосфонати (блокират действието на ПТХ върху костта)
4. *Остро настъпило отлагане на калций в тъканите* – хиперфосфатемия (при crush-синдром, туморен разпад), остър панкреатит, преливане на цитратна кръв (хелатор), експесивна минерализация на костта (остеобластни метастази, начален ефект на заместителното лечение с витамин D, „жадни кости“ след отстраняване на паратиреоиден аденом).

Дефицитът на витамин D е разгледан по-нататък. Освен от операция на щитовидната жлеза паращитовидните жлези (ПЩЖ) могат да се увредят по автоимунен механизъм (рядко), от йонизиращи лъчи (облъчване на шията), при хемохроматоза (отлагане на желязо). При тиреоидните резекции понякога се прекъсва кръвоснабдяването на ПЩЖ. Активирането

на калций-чувствителния рецептор в резултат на мутации или налични антитела потиска секретията на ПТХ и се съпровожда с хиперкалциурия (автозомна доминантна хипокалциемия - открива се все по-често). Хипермагнезиемията потиска директно секретията на ПТХ, докато хипомагнезиемията потиска действието му върху таргетните органи (и в двата случая е налице клиника на хипопаратиреоидизъм). Гадолиният, използван при МРТ, интерферира с лабораторните китове за калция (псевдохипокалциемия).

Клинична картина. Хипокалциемията, която може да протича *остро или хронично*. **Острата тежка хипокалциемия** се представя с картината на *тетанични пристъпи* - състояния на спонтанна тонична мускулна контракция. Те започват с чувство на «мравучкане» по пръстите и около устата. Типично за тези пристъпи е, че се засяга мускулатурата на цялото тяло, включително и на четирите крайника (карпален и педален спазъм, опистотонус), като в тежките случаи може да се получат ларингоспазъм и сърдечни ритъмни нарушения. Едностранното спонтанно развитие на «акушерска ръка» отхвърля вероятността за истинска тетания. Тетанични прояви могат да се провокират от вметнати състояния, като бременност, инфекции, диуретично лечение и др. Готовността за тетания понякога се възприема от болните като мравучкане (парестезии) или потрепване на отделни мускулни групи. *Готовността за тетания* се доказва при клиничен преглед от наличието на положителни *симптоми на Хвостек и Трусо* (Trousseau). Положителният симптом на Хвостек се изразява в спазъм на цялата лицева мускулатура (около очите, носа и устната) при почукване върху фациалния нерв и трябва да се разграничава от реакцията на устните при силно разширена рефлексогенна зона на хоботковия рефлекс (напр. при страхова напрегнатост). **Симптомът на Хвостек** е полуколичествен, като степен 1 е потрепване на устния ъгъл, степен 2 – допълнително на ноздрите, степен 3 – на орбикуларния мускул, а степен 4 – на половината лице. Първа степен симптом на Хвостек може да се открие в до 20 % от здравите лица. **Симптомът на Трусо** е най-чувствителният клиничен белег за евентуално наличие на латентна тетания. Поставя се сфигмоманометър на мишницата и балонът се надува до над 10-15 mm Hg над систолното налягане, като се задържа така 3 минути. При нива на общия серумен калций под 1,9 mmol/l обикновено се появява реакция още в първите 30-60 секунди («акушерска ръка»). Тестът може да се направи още по-чувствителен, ако в последната минута и половина пациентът се накара да диша дълбоко и често. Предизвиканата при това дихателна алкалоза ангажира под формата на бикарбонати и малкото останал свободен калций, което води до позитивиране на симптома на Трусо. Липсата на реакция до

3-ата минута изключва със сигурност клинично значима хипокалциемия. При здравите лица се наблюдава посиняване на кожата на ръката (венозна стаза), както и болезненост (спиране на артериалния приток), но мускулите на пръстите остават отпуснати. Симптомът на Труссо може да се позитивизира при 1-4 % от здравите лица. Латентната тетания може да се търси и в рамките на електрофизиологично изследване – описва се находка тип «дуплети» или «триплети».

Дълготрайният хипопаратиреоидизъм и **хроничната хипокалциемия** водят до развитие на *катаракта, калцификати в базалните ганглии* с последващи психо-неврологични промени (възбудимост, депресия, параноя; хореоатетоза или паркинсинизъм), *коремни болки* ("чревна тетания" при хронична малабсорбция). Характерни са *промените в кожните издатъци*: суха и белеща се кожа, чупливост на ноктите, алопеция. Налице е склонност към тахикардии на фона на *удължен QT-интервал*, както и към развитие на *застойна сърдечна недостатъчност* (намален контрактилитет). При деца са засегнати костният и зъбният растеж. Хроничната хипокалциемия предразполага към епилептични пристъпи от различен вид. Може да се развият едем на папилата, псевдотумор церебри и др.

Диагноза и диференциална диагноза. Диагностичният процес започва с измерване на общия и йонизиран (или албумин-коригиран) серумен калций, фосфати, магнезий, креатинин, евентуално ПТХ и/или 25(ОН)витамин D. Диагностичният алгоритъм при хипокалциемия е показан опростено на **фиг. 21**.

Фигура 21. Опростен диагностичен алгоритъм при хипокалциемия



Първата насока при изясняване на причината за хипокалциемия дават промените в серумните калций и фосфати – ако са еднопосочни (и двете ниски) – вероятно се касае за дефицит на витамин D или синдром на малабсорбция. Ако са разнопосочни (\downarrow Ca, \uparrow P), се изследва серумен креатинин и се изчислява гломерулна филтрация. Ако креатининът е повишен, се касае за ХБН с вторичен хиперпаратиреоидизъм; ако креатининът е нормален, се измерва ниво на ПТХ. Ако ПТХ е долно-граничен или повишен, най-вероятно се касае за хипопаратиреоидизъм, ако е повишен – за значително по-редкия псевдохипопаратиреоидизъм. Когато се обсъжда хипопаратиреоидизъм е необходимо да се изключат и тежки нарушения на магнезиемията.

Разширената диференциална диагноза включва и други заболявания, протичащи с хипокалциемия (изброени в в „етиология и патогенеза на хипокалциемията“). Повишената калциурия при лекостепенна хипокалциемия насочва към фамилна автозомно-доминантна хипокалциемия.

Диференциалната диагноза на тетаничните гърчове включва нарушения и в други електролити (на първо място – хипомагнезиемия, хипонатриемия), хипогликемична кома,

епилепсия, някои отравяния (например с етиленгликол), психози (хистерични припадъци) и други.

Лечение. *Острата хипокалциемия* се лекува с вливане на **калциеви соли**. 1 mmol калций се равнява на 40 mg. Трябва да се има предвид, че вливането на 1 g елементарен калций повишава серумните му нива с 0,5-1,0 mmol/l. Такова количество калций се съдържа например в 100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат (10 амп. от 10 ml 10% Calcium gluconas). Основното изискване е инфузията да се осъществява бавно, за 4-8 часа. По-бързо венозно (за 5-10 мин) може да се въведат първите 1-2 ампули (10-20 ml калциев глюконат) при тежка тетания. При невъзможност за поддържане на постоянна инфузия след 30-60 минути може да се вляят още 1-2 ампули. Прекаленото бързо въвеждане на калция освен до опасност от страна на сърцето (аритмии, особено при дигитализирани болни!), води до увреда на венозната стена с болка, а екстравазацията в меките тъкани причинява некроза. Корекцията на калциемията е желателно да става под *ЕКГ контрол*.

100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат обикновено повишават общия серумен калций с 0.5-1.0 mmol/l. *Целевата стойност за серумния калций е около 2.2-2.3 mmol/l*, като следва да се избягва прекалено бързото му нормализиране (например в рамките на 2-3 часа). Венозните инфузии продължават 2-3 дни, след което може да се премине към перорален прием на 1-2 g елементарен калций per os.

В някои страни в самото начало заедно с калциевата инфузия се прилага парентерално и витамин D, но ефектът му не може да се очаква преди първите 2-3 денонощия. Прилага се Calcitriol (Rocaltrol®) – ампули за венозно приложение или vitamin D3 – ампули от 50 000 UI за i.m. приложение.

След овладяване на острата хипокалциемия и установяване на причината ѝ, може да се започне адекватно лечение и да се премине към перорални форми на калций и витамин D.

Хипопаратиреоидизъм/Нуропарathyroidismus

Определение. *Хипопаратиреоидизмът* обединява всички състояния, които са резултат от понижена секреция на паращитовиден хормон. С термина *псевдохипопаратиреоидизъм* се описва липсата на чувствителност на прицелните за биологично активния ПТХ тъкани.

Етиология и патогенеза. Хипопаратиреоидизмът най-често е *ятрогенен* и се развива след операция по повод на голяма нодозна струма или след тотална тиреоидектомия по повод карцином. Понякога не са разрушени самите парашитовидни жлези, но с операцията са прекъснати кръвоснабдяващите ги артерии. При операция по повод ПХПТ също може да се стигне до хипопаратиреоидизъм - в случай че се отстрани прекалено голям обем тъкан. Понякога причини за придобит хипопаратиреоидизъм са рентгеновите облъчвания в областта на шията, радиойодлечението или хемохроматозата.

Идиопатичният хипопаратиреоидизъм се отдава на две групи причини: *генетични и автоимунни*, които не могат да бъдат ясно разграничени. При фамилените форми се отнася за наследствено заболяване, характеризиращо се с липса или хипоплазия на парашитовидните жлези. Хипопаратиреоидизмът се извява още в детска възраст и често се съчетава и с други вродени синдроми, напр. на Di George. Автоимунната група причини се приема при наличие на антитела срещу паратиреоидната тъкан. Автоимунно обусловеният хипопаратиреоидизъм може да се съчетава с болест на Addison (с антиадренални антитела), захарен диабет тип 1 (с антиостровни антитела) или други автоимунни болести. При това той е изява на автоимунно обусловена полигландуларна ендокринна недостатъчност, която бива 3 типа (автоимунни полигландуларни синдроми, APS).

Липсата на ПТХ води до спад на фосфатурията и до хиперфосфатемия. Образуването на активен витамин D в бъбреците е намалено, а чревната калциева резорбция е нарушена. Понижена е и активността на остеокластите. Всичко това води до развитие на хипокалциемия.

Псевдохипопаратиреоидизмът е изключително рядко заболяване - функционален хипопаратиреоидизъм вследствие на резистентност на рецепторите към действието на ПТХ, и протича с *клиничната и биохимична картина на хипопаратиреоидизъм*. В добавка обаче някои пациенти имат и типичните *телесни аномалии* като брахидактилия (скъсени метакарпални или метатарзални кости, най-често на четвъртия пръст), джуджешки ръст, дебело и кръгло лице с къса шия (брахицефалия). Синдромът е описан от Олбрайт и представлява първият случай на научно обобщена рецепторна болест. *Псевдохипопаратиреоидизмът* се дължи на рецепторен или пострецепторен дефект в прицелните за ПТХ тъкани и бива няколко подтипа (тип 1А, 1В, тип 2). Алфа-субединицата на G-свързващия протеин ($G\alpha$) за рецептора на ПТХ (PTH1R) се кодира от ген, наречен GNAS1, който е мутирал (в случая на псевдохипопаратиреоидизъм тип 1 А и на псевдопсевдохипопаратиреоидизъм) или е нарушена метилацията му (тип 1 В псевдохипопаратиреоидизъм). В повечето тъкани се експресират алелите на този ген от двамата родители, докато в бъбрека – само майчините. Затова при тип 1 А водещи са

биохимичните аномалии (от електролитната обмяна в бъбрека), а не фенотипните (свързани с костите). При тип 2 псевдохипопаратиреоидизъм промените са в пострецепторните каскади. Дефектът в рецепторната каскада може да е ограничен в няколко тъкани (бъбреци, кости и т.н.) или да е налице във всички тъкани. Дефектът в предаването на сигнала от ПТХ клинично се проявява с картината на хиперфосфатемия и хипокалциемия (имитира хипопаратиреоидизъм), а когато ангажира и костите – с типичен фенотип, наречен синдром на Олбрайт (syndrome Albright – например къси 4-и метатарзални кости, кожа “café au lait”, нисък ръст, кръгло лице, кожни калцификати и други) (фиг.). Когато е налице само фенотип на Олбрайт, но липсват биохимичните отклонения, се говори за псевдопсевдохипопаратиреоидизъм. В едни и същи семейства е възможно едни членове да унаследят биохимичните аномалии, а други – само фенотипните.

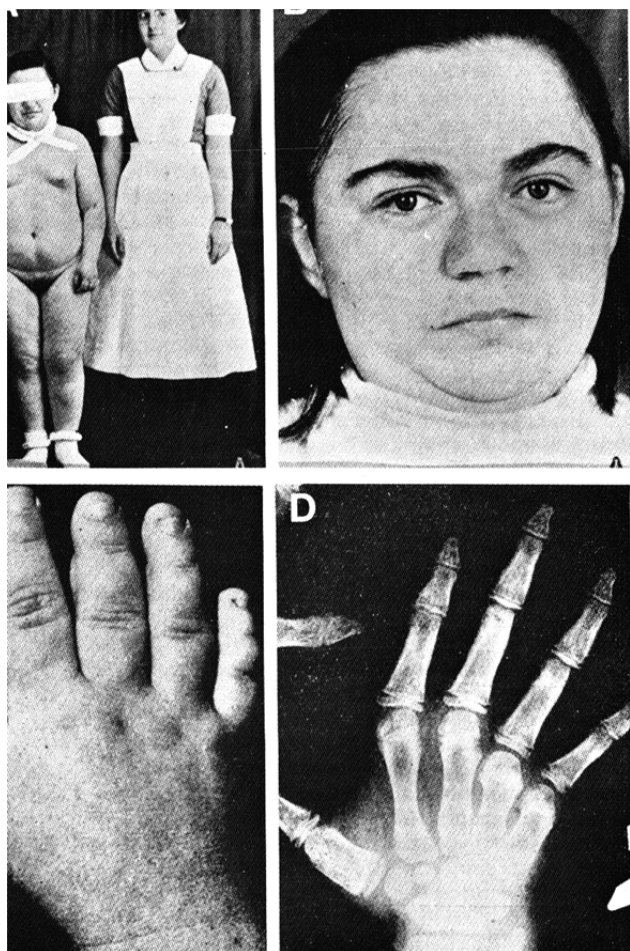
В табл. 8 са обобщени най-важните характеристики на отделните подтипове на псевдохипопаратиреоидизъм (ПХП).

Таблица 8. Характеристика на отделните видове псевдохипопаратиреоидизъм

	ПХП тип 1 А	псевдоПХП	ПХП тип 1 В	ПХП тип 2
Фенотип	На Олбрайт	На Олбрайт	нормален	нормален
Електролитни нарушения	+	-	+	+
Резистентност към РТН в бъбрека	+	-	+	+
Резистентност към РТН в други тъкани	+	+	-	-
Мутация на гена GNAS	Майчин алел	Бащин алел	-	-

Типично за синдрома на Олбрайт е образуването на калцификати в подкожието (фиг. 22)..

Фигура 22. Фенотипни аномалии при псевдохипопаратиреозидизъм



Клинична картина. Тя се дължи най-вече на *хипокалциемията*, която може да протича остро или хронично. Острата тежка хипокалциемия протича с тетанични пристъпи, а хроничната включва описаните в раздела за хипокалциемии промени.

Хипопаратиреозидизмът може да бъде част от някои много редки синдроми с богата клинична картина като автоимунни полигландуларни синдроми, синдром на Di George, синдром на бъбречна дисплазия с глухота и други.

Диагноза. При истински хипопаратиреозидизъм (най-чест) патогномонично е съчетанието от *типичната клинична картина* и биохимичната констелация от *хипокалциемия, хиперфосфатемия и понижени до недоловими нива на ПТХ*. При изследване на калциево-фосфорната екскреция с урината типичната констелация включва хипокалциурия, хипофосфатурия, намален клирънс и повишена тубулна реабсорбция на фосфатите. Много важно е едновременното измерване на серумната концентрация на *магнезия*, тъй като хипомагнезиемията потиска секрецията на ПТХ (функционален хипопаратиреозидизъм).

За *псевдохипопаратиреоидизъм* се мисли, когато на фона на типичната за хипопаратиреоидизъм клинична картина (тетанични пристъпи) и биохимична констелация (хипокалциемия с хиперфосфатемия) се измерват високи нива на ПТХ. След изключване на евентуална бъбречна недостатъчност (креатининов клируънс!) за отграничаване се провежда *фосфатно-диуретичният тест на Елсуърт-Хауард* – тест със синтетичен или рекомбинантен ПТХ. Наличието на бурен отговор след приложението му говори в полза на конвенционалния хипопаратиреоидизъм. При обикновен хипопаратиреоидизъм уринната екскреция на фосфати нараства над 10 пъти спрямо изходната, докато при ПХП обикновено липсва отговор или е частичен (до 2-3 пъти). Ако се измери уринният цАМФ, могат да се разграничат тип 1 (уринният цАМФ не реагира, повреден е рецепторът) от тип 2 ПХП (уринният цАМФ реагира, но не и фосфатурията; повредени са пострецепторните каскади).

Диференциална диагноза. В клиничен план най-често се налага диференциална диагноза на *хипокалциемията* и *тетаничните пристъпи* (виж по-горе).

Тетанията има широка диференциална диагноза. *Нормокалциемичните тетании* могат да се дължат на хипомагнезиемия (напр. при алкохолици или лица с тежка малабсорбция), хиперкалиемия, алкалоза. Особено важна е диференциалната диагноза между тетания и *хипервентилационен синдром* (като проява на истерия или панически атаки), водещ до дихателна алкалоза и хипокапния. Отграничаването от хипервентилационната нормокалциемична тетания е лесно (с кръвногазов анализ). Вземането на кръвна проба се извършва преди започване на лечението. *Тетаноидни мускулни гърчове* се наблюдават при хипогликемии, мозъчни тумори, тежка мускулна преумора, инфекциозни заболявания и някои отравяния.

Лечение. При *хроничния хипопаратиреоидизъм* целта е корекция на калциево-фосфорния метаболизъм, която се постига най-лесно с *калциеви препарати и метаболити на витамин D*. Калциевата субституция се провежда с 1000-1200 mg елементарен калций дневно разделени в 2 или 3 дози. Предпочитат се калциевият карбонат или цитрат, съдържащи 40 % или съответно 21 % елементарен калций. У нас се ползва и калциев глюконат (9.8 % елементарен калций). В случай на хипо- или ахлорхидрия се предпочитат разтворими форми. В леките случаи може да се ползва обикновен витамин D3 (холекалциферол) във високи дози – до 5000-10000 UI дневно. У нас обичайно се използват синтетични аналози на витамин D като Tachystin (Dihydrotachisterin) или разтвор на AT10 (по 15-30 капки дневно); или активни метаболити на витамин D - 1,25(OH)₂ D₃ (Rocaltrol, перли по 0,25 и 0,5 mcg) или 1(OH) D₃ (Alfacalcidol, caps. по 0,5 и 1,0 mcg). Обичайната дневна поддържаща доза Rocaltrol е 0.5-0.75

mcg дневно (в 2 приема), а на Alfacalcidol – 1-3 mcg дневно (в еднократен прием). Разликата между отделните препарати е в бързината на настъпване на действието им (1 седмица за разтворите на синтетичните аналози и 1 денонощие за активните метаболити на D₃). Дозата на витамин D се коригира така, че калциевите серумни нива да са между 2,20 и 2,40 mmol/l. Заместителното лечение се контролира с проверки на калциурията (в 24-часова диуреза) и калциемията. Избягват се високите заместителни дози, които могат да предизвикат хиперкалциемия, хиперкалциурия, нефрокалциноза или поява на калциево-фосфатни отлагания. Заместителното лечение е *доживотно, непрекъснато*.

Въвежда се *заместително лечение на хипопаратиреоидизма с рекомбинантен ПТХ (прилаган подкожно ежедневно)*. То е показано в случаите, че за компенсация на калциемията се налага приложение на > 3.0 g елементарен калций дневно и > 2.5 mcg Calcitriol. У нас не се прилага все още.

Лечението на псевдохипопаратиреоидизма е сходно с това на хипопаратиреоидизма, като задължително се коригира и евентуалният магнезиев дефицит (той затруднява действието на ПТХ).

Синдром на жадните кости. Касае се за преходна хипокалциемия след отстраняване на функциониращ парашитовиден хормон. Причината е, че костният обмен и разграждане, активирани преди това от ПТХ, рязко се потискат и в костите започва бърза минерализация на образуваните резорбционни лакуни. Обикновено хипокалциемията се проявява в първите 24-48 часа след операцията с типичната симптоматика. Лечението включва прием на 1-2 g елементарен калций дневно и евентуално активен метаболит на витамин D (Alfacalcidol, Alpha D3®; Calcitriol, Rocaltrol®) – по 1 µg дневно. В първите 1-2 денонощия калцият може да се влива и парентерално (по 100 ml дневно 10%-ен разтвор на калциев глюконат). Това лечение следва да продължи 2-3 седмици, след което се очаква синдромът на жадните кости да отзвучи. В края на първия месец след операцията следва да се направи преоценка на калциево-фосфорната обмяна и да се измери серумен ПТХ. Персистиращата хипокалциемия при високи фосфати и ниски нива на ПТХ говори в полза на настъпил траен постоперативен хипопаратиреоидизъм, който налага доживотна субституция с калций и активни метаболити на витамин D.

Диспансерен контрол. При започване на лечението е необходимо ежеседмично проследяване на серумните калциеви и фосфорни нива, а след постигане на стабилно състояние - ежемесечен контрол за 3 месеца; след това – 2 пъти годишно. В началото е полезен и контролът от офталмолог, за да се изключи появата на тетанична катаракта.

Хипомагнезиемия

Бъбречната реабсорбция на магнезия се извършва главно във възходящото рамо на бримката на Хенле (75 %) и само около 15 % се реабсорбират в дисталните тубули. Тя се повишава под влияние на ПТХ, калцитонина, витамин D, бета-адренергичните агонисти, метаболитната алкалоза и хипомагнезиемията, а се потиска от хипермагнезиемия, хиперкалциемия и метаболитна ацидоза. Някои антибиотици стимулират уринната екскреция на магнезия и могат да доведат до хипомагнезиемия – основно аминогликозиди, туберкулостатици и амфотерицин В.

Може да настъпи остро, например след паратиреоидектомия или в хода на диабетна кетоацидоза, или пък да бъде хронична, напр. при синдроми на малабсорбция (бременност, алкохолизъм). Проявява се с *латентна или клинично изявена тетания, повишена възбудимост на сърдечно-мускулните клетки и други*. Диагностицира се при измерване серумните **нива на магнезия**. Тежките случаи се лекуват парентерално с вливане на магнезиеви разтвори (Cormagnesin 200® – amp. 10 ml, 200 mg/ml), а леките и хроничните случаи – с таблетни форми (Magnerot®, Magnerich® tab. 500 mg; 2-3 дневно по 1-2 табл.).

При деца се описват вродена хипомагнезиемия с последващ хипопаратиреоидизъм и хипокалциемия, синдроми на вродена магнезиева загуба и други..

Фосфатна обмяна

Резорбцията на фосфати в червата се извършва през междуклетъчните пространства (бързо равновесие) и през клетъчната мембрана – от натриево-фосфатен котранспортер (бавно равновесие). Тя се увеличава под влияние на витамин D.

Обратната реабсорбция на фосфати от урината се извършва основно в проксималния тубул с участието на натриево-фосфатен котранспортер. Основният хормонален регулатор на фосфатурията е ПТХ – той я увеличава като увеличава присъствието на описаните транспортери в клетъчната мембрана. Действието на витамин D е променливо – играе ролята на фосфатуричен агент в случаите на висока серумна фосфатемия и стимулира обратната реабсорбция при недостиг на фосфати.

Фосфатурията се регулира и от така наречените фосфатонини – вещества, които я стимулират. **Основен фосфатонин е фибробластният растежен фактор 23 (fibroblast-growth factor 23, FGF-23)**. Повишаването на нивата му увеличава фосфатурията и води до хипофосфатемия с последващо потискане синтеза на витамин D, понижена реабсорбция на

калций в червата и хипокалциемия. Така се развиват витамин D резистентен рахит, както и някои редки вродени синдроми с хипофосфатемия.

Повишение на FGF-23 с последваща *хипофосфатемия* се среща при:

1. Онкогенна остеомаляция – при която туморните клетки произвеждат FGF-23.
2. X-свързан автозомно-доминантен хипофосфатемичен рахит – генът, който отговаря за производството на FGF-23, е дефектен и FGF-23 става резистентен към действието на разграждащите го нормално ендопептидази.
3. X-свързана хипофосфатемия – дефектен е генът PHEX, който кодира разграждаща FGF-23 ендопептидаза.

Нивата на FGF-23 се повишават рано и при бъбречна недостатъчност.

Хиперфосфатемии

Хиперфосфатемия най-често се развива в рамките на ХБН или хипопаратиреоидизъм, а също и при crush-синдром или масивна клетъчна лиза (химиотерапия). Тя е животозастрашаваща при стойности на серумните фосфати над 3,2 mmol/l. Тогава се налагат форсиране на натриурезата и евентуално глюкозно-инсулинови инфузии (увличат фосфатния йон в клетките).

Хипофосфатемия

Клиничната ѝ проява включва мускулна слабост, парестезии, тремор, обърканост. Среща се при хронични диарии, при бърза реминерализация на костите, при спазване на бедна на фосфати диета. В тежките случаи се налага парентерално вливане на фосфати – до 5 mg/kg телесно тегло за 6 часа. У нас липсват фосфатни разтвори.

Дефицит на витамин D. Остеомалация/Osteomalacia

Определение. Дефицит на витамин D има при серумни нива на 25(OH) витамин D ≤ 20 ng/dl (50 nmol/l), тежък дефицит при нива ≤ 10 ng/dl (25 nmol/l). Остеомалацията е костно метаболитно усложнение на тежкия витамин D дефицит при възрастни лица, при което *избирателно се нарушава минерализацията на костта* - намалява неорганичната съставка на костта при запазване на органичната. Остеомалацията е еквивалент на рахита при възрастни лица.

Честота. У нас около 75 % от възрастното население има недостатъчни нива на 25(OH)

витамин D (2012 год.). Дефицитът зачестява с напредване на възрастта и повишаване на индекса на телесна маса. Остеомалация се среща много рядко.

Етиология. Най-честите *причини* за дефицит на витамин D и евентуално остеомалация са:

1. *Липса на витамин D* – недостатъчен прием с храната, недостатъчно излагане на слънце (поради използване на UV-защита, висока запрашеност на въздуха; също и при старци, рядко напускащи дома си), синдроми на малабсорбция;
2. *Смутен метаболизъм на витамин D* – в черния дроб (ензимна индукция, напр. от антиепилептични лекарства; или пък при билиарна цироза) или бъбрека (ХБН);
3. *Повишена бъбречна загуба на фосфати* – фосфатен диабет, синдром на Fanconi и др. – редки състояния, обект на педиатрията.
4. При лечение с някои *медикаменти*, влияещи на минерализацията на костта (бифосфонати).

Много често остеомалацията се комбинира и с остеопороза.

Клинична картина. Обикновеният дефицит на витамин D протича безсимптомно. Клиничните последствия се наблюдават главно при по-възрастни хора и менопаузални жени – повишена честота на *паданията и фрактурите*. Остеомалацията се характеризира с *мускулно-костна симптоматика*: астения и мускулни болки (налагащи често неврологична ДД), както и болки по хода на костите, промяна в походката и поява на незарастващи фрактури, особено в долната трета на подбедриците.

Диагностика. Изследва се *серумно ниво на 25(ОН) витамин D, серумни калций и фосфати*, евентуално 24-часова калциурия. При тежък дефицит се изследват ПТХ (за изключване на вторичен хиперпаратиреоидизъм) и алкална фосфатаза. Типични са *хипокалциемия*, съчетана с *хипофосфатемия*, евентуално *повишена алкална фосфатаза* и по-специално костната ѝ фракция. Патогномонични са *понижените* серумни нива на 25(ОН) витамин D. В случай, че се търси недостатъчност на бъбречната 1 α -хидроксилаза, се изследва и 1,25(ОН)₂ D.

При съмнение за остеомалация се осъществяват образни изследвания на костната система. На *рентгенограмите* на засегнатите кости се вижда характерно размазване на трабекуларния строеж (ефект на Renoir) и т.нар. зони на Looser (зони на хипоминерализация). Измерването на *костната плътност* обикновено показва намалено минерално съдържимо и не позволява отграничаване от обикновена остеопороза. Костната *сцинтиграфия* с технециев препарат показва изключително бурно натрупване на изотопа (>150 %), което е нетипично за остеопороза. Патогномоничното изследване е *костната биопсия* с хистологично изследване, при което се отчита повишена дебелина на

неминерализирания остеоид и удължено време на минерализация.

Лечение. Патогенетичното лечение на дефицита на витамин D и остеоомалацията се провежда с високи първоначални дози на *витамин D и калций*, напр. по 50 000 UI 1 път седмично за първия месец и по 2 g елементарен калций дневно, а след това е необходим адекватен прием на витамин D и калций съобразно възрастта. В първите 3-6 месеца се прилагат per os по 2000-4000 UI vitamin D ежедневно, след това дозата се намалява до поддържаща 1000-2000 UI vitamin D ежедневно. Възможно е да се прилагат и активни метаболити на витамин D (главно при смутена 1 α -хидроксилация).

Нивото на витамин D се проследява 3-4 месеца след започване на заместването. При лечение на остеопороза и остеоомалация за достатъчни се приемат нива на витамин D над 20 ng/ml (50 nmol/l), а за оптимални - над 30 ng/ml (75 nmol/l).

За профилактика на костното здраве сред общото население важи правилото за ежедневен прием на 1000 mg елементарен калций, 800-1000 UI витамин D и 1 g/kg телесно тегло белтък (правило на трите 1000).