



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

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

Проф. д-р Цв. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

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

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLIX

2020

Брой 1

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>М. Николов. Биомаркери при диабетна нефропатия.....</i>	<i>3</i>
--	----------

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>М. Искилиева, Е. Ковачев, В. Яначкова, П. Чавеева. Гестационен диабет и асистиран репродуктивни технологии</i>	<i>10</i>
---	-----------

РЕФЕРАТИ

Бифосфонатите в лечението на постменопаузалната остеопороза	16
Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза	19
Може ли да бъде излекувана болестта на Грейвс?	22
Препоръки на Европейската тиреоидна асоциация за поведение при амиодарон-индуцирана тиреоидна дисфункция – 2018 год.....	27
Клинични препоръки при гинекомастия	40

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2020

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р М. Боянова

Стилова редакция и корекция В. Цъклева

Страниране Д. Големанова-Николова, М. Александрова

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

☎ 02 952 05 16, e-mail: miravankova@abv.bg

БИОМАРКЕРИ ПРИ ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ

М. Николов

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра „Вътрешни болести“,
Медицински университет – София

BIOMARKERS IN DIABETIC NEPHROPATHY

M. Nikolov

Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders, Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

Резюме: Диабетната нефропатия е сред най-сериозните хронични усложнения на захарния диабет тип 1 и тип 2, като е причина номер едно в световен мащаб за развитие на терминална бъбречна недостатъчност. Едновременно с това възможностите за лечението ѝ сериозно изостават от тези при макросъдовата болест, което води след себе си неблагоприятни здравни, социални и икономически последици. Диагнозата на диабетната бъбречна болест се основава на комбинация от наличие на албумин в урината, спад в гломерулната филтрация и клинични данни, а най-често се налага и изключване на друга бъбречна патология, което маркира необходимостта от търсене на нови диагностични възможности. Проучени са голям брой обещаващи биомаркери – например подоцитурия и нефринурия, Wilm's tumor-1 protein, изследван в екзозоми в урината, трансферин, глицоаминогликани в урина, както и трансформиращ растежен фактор-бета в серум. Неутрофилният гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), Kidney injury molecule-1 (KIM-1) и интерлевкин 18 (IL-18) са молекули, които се доказват рано в кръв и урина при остра бъбречна увреда. Интерес представлява проучването им в комбинация с утвърдените изследвания и калкулатори за риск, като диагностичен инструмент при диабетна нефропатия.

Ключови думи: диабетна нефропатия, биохимични маркери, ранна диагноза

Abstract: Diabetic nephropathy is one of the most serious chronic complications of diabetes type 1 and type 2 and is the leading cause worldwide of end-stage kidney disease. Meanwhile, treatment strategies for this chronic complication have not evolved in recent years in comparison to the management of chronic macrovascular complications. Therefore, this causes substantial health, social and economic burden. The diagnosis of diabetic nephropathy is made in the presence of albuminuria, reduced glomerular filtration rate and clinical features, while in most cases, other kidney diseases should be ruled out. Therefore, new diagnostic tools are under investigation. A vast majority of promising biomarkers such as podocyturia and nephrinuria have been studied, as well as measurements of Wilm's tumor-1 protein in exosomes in the urine, urine excretion of glycosaminoglycans, together with transferrin and transforming growth factor-beta in the serum. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) are molecules that can be studied early in the course of acute kidney injury in blood and urinary samples. Their use in conjunction with the traditional laboratory tests and risk calculators has gained a lot of attention as a diagnostic tool in diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy, biochemical markers, early diagnosis

Диабетната нефропатия е хронично микросъдово усложнение на захарния диабет, характеризиращо се с прогресираща протеинурия и влошаване на бъбречната функция, изразено в спад на гломерулната филтрация. През последните

години диабетната бъбречна болест заема първо място сред причините за терминална бъбречна недостатъчност [1]. Смята се, че около една трета от пациентите със захарен диабет тип 2 в крайна сметка достигат до хемодиализа [2]. През послед-

ните 30 години с въвеждането на редица нови групи противодиабетни лекарства и промяна в разбирането за стила на живот и обучението при пациентите са постигнати значителни успехи в контрола на болестта, като е намаляла честотата на остър миокарден инфаркт, смърт от остри усложнения, инсулт и ампутации [2]. За съжаление, тази статистика се отнася в най-малка степен за бъбречното засягане, където прогнозата остава относително непроменена [2]. Друг сериозен проблем е диагностицирането на нефропатията, която обикновено е съчетание от албуминурия, понижена гломерулна филтрация и клинични признаци и много често се прави чрез изключване [1], а потвърждаването ѝ чрез бъбречна биопсия е прекалено рискова манипулация, за да се използва рутинно [1].

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Сред водещите причини за развитие на диабетна нефропатия са голяма давност на заболяването, лош гликемичен контрол, дислипидемия, артериална хипертония, наднормено телесно тегло [3].

В патогенезата на заболяването роля играят метаболитни и фактори на хемодинамиката, както и взаимодействието помежду им [4]. Известно е участието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в процеса, като в опити с мишки е установена понижена експресия на ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) в засегнатия бъбрек, водеща до спад в концентрацията на ангиотензин 1-7 [4]. Блокирането на ензима предизвиква, обратно на приложението на ACE инхибитори, увеличение на екскрецията на албумин в урината и повишаване на артериалното налягане [4]. Важно значение за повишеното образуване на екстрацелуларен матрикс има трансформиращият растежен фактор-бета (TGF- β), като активността на TGF- β тип 1 се модулира от автоантиген на клетъчното делене 1 (CDA-1) [5]. Нефринът е протеин от голямо значение за връзката между крачетата на подоцитите в нефрона. Доказано е увреждането му при артериална хипертония и диабет, което от своя страна е свързано с увеличена албуминурия и задебеляване на гломерулната базална мембрана [4]. Счита се, че поне част от ренопротективния ефект на блокерите на РААС е за сметка на действието върху него [4]. Съдовата увреда при хипергликемия е обусловена главно от формиране на крайни продукти на гликирането (AGEs), активиране на протеин-киназа C (PKC) и образуване на свободни радикали [4]. За последния процес от значение е ензимът

НАДФ оксидаза (Nox), чието блокиране с апоцинин в експериментални модели със захарен диабет забавя развитието на албуминурия, гломерулосклероза, натрупването на фибронектин и колаген тип 4 в матрикса [4].

ДИАГНОЗА

Диагнозата диабетна нефропатия към момента се поставя при наличие на повишена екскреция на албумин с урината и/или понижена гломерулна филтрация под 60 ml/min/1.73m². Съществуват няколко метода за изследване на албуминурията. Приема се, че тя е повишена, съответно: при изследване в 24-часова урина, когато количеството на албумина е > 30 mg; или при изследване на първа сутрешна или случайна порция урина, когато съотношението албумин/креатинин е > 3.0 mg/mmol. Препоръчва се изследването да се повтори в първа сутрешна урина, ако е установено повишено съотношение в случайна проба. Също така при необходимост от по-точно изследване на екскрецията на албумин следва да се назначи количественото му определяне от 24-часова урина. Еднократно установено повишение на съотношението албумин/креатинин в урината или на количеството албумин в 24-часова проба все още не е диагностично, като, за да се приеме наличието му при пациента, трябва то да се отчете в поне 2 от 3 проби в рамките на от 3 до 6 месеца. Същото се отнася и за доказване на прогресия в албуминурията [3]. Повишаване на уринната екскреция на албумин може да се наблюдава след тежка физическа активност, при хронична сърдечна недостатъчност, хипергликемия, повишено артериално налягане, инфекция, температура, поради което се препоръчва относителен покой 24 часа преди изследването. Албуминурията варира и според етническата принадлежност, пола и възрастта, като всички тези фактори обуславят защо при пациенти със захарен диабет повишената уринна екскреция на албумин не винаги със сигурност е равнозначна на диабетна нефропатия [3]. При захарен диабет тип 1 микросъдовите усложнения (диабетна невропатия, ретинопатия и нефропатия) обикновено се съчетават. Особено голяма е зависимостта между диабетната нефро- и ретинопатия, тъй като съдовете на ретината и в бъбрека са с много близки размери [1]. Поради това повишената екскреция на албумин с урината при пациент със захарен диабет тип 1, който няма диабетна ретинопатия, предполага търсене и изключване на други причини за нея [3].

Гломерулната филтрация се приема за най-добрия показател за цялостната бъбречна функ-

ция, като при пациенти със захарен диабет тя следва да се определя ежегодно. Изчислението ѝ става по формули (например MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault), основаващи се на стойността на серумния креатинин и вземащи под внимание редица други фактори – пол, възраст, расова принадлежност на пациента.

Микроалбуминурията се среща и при други състояния извън диабетната бъбречна болест, свързани с прогресивно влошаване на бъбречната функция, поради което няма как да бъде специфичен маркер [9]. Установена е повишена уринна екскреция на албумин при болни с неадекватно контролирана артериална хипертония [1, 10]. В друго изследване е доказано, че микроалбуминурията е предиктор за развитие на сърдечно-съдови събития и бъбречна недостатъчност при хипертоници [1, 11]. Счита се, че свързващото звено между бъбречното и сърдечно-съдовото увреждане е ендотелната дисфункция [1, 12]. Ето защо микроалбуминурията при захарен диабет тип 1 е маркер, показващ настъпила или бъдеща диабетна нефропатия, докато при захарен диабет тип 2 тя може да служи като показател за генерализирана ендотелна дисфункция [1]. В подкрепа на това е фактът, че не всички болни с диабет тип 2 и микроалбуминурия прогресират до клинична диабетна нефропатия – при тях повишената екскреция на албумин вероятно се дължи на хипертонична гломерулосклероза [1]. Нещо повече – дори при микроалбуминурия в комбинация с понижена гломерулна филтрация у пациент със захарен диабет тип 2, който освен това има хипертония и данни за атеросклероза, отново не е сигурно, че се касае за диабетна нефропатия [1].

В китайско проучване от 2019 година микроалбуминурия се установява при около една трета от пациентите, претърпели исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ). Степента ѝ корелира с размера на исхемичната зона, както и със степента на неврологичен дефицит на третия месец, което дава основание уринната екскреция на албумин да се смята за един от лошите прогностични фактори при ИМИ [13]. В друго изследване е доказана връзката между работа на смени, особено при нощен труд, и микроалбуминурия при иначе здрави жени [14]. В японско проучване е установено, че високи нива на цистатин С и микроалбуминурия са предиктори за развитие на когнитивни нарушения в по-късна възраст в общата популация [15]. Повишената екскреция на албумин с урината също е достатъчно чувствителен и специфичен маркер за ранна диагностика на прееклампсия [16]. Освен това наличието ѝ е свързано с по-висок риск за усложнения при плода – вт-

рематично изоставане в растежа, ниско тегло при раждане, нисък Апгар скор и по-чест прием в интензивно неонатологично звено [19]. При пациенти с неалкохолен стеатозен хепатит се установява значително по-висока честота на абнормно отношение албумин/креатинин в урината, като степента му зависи от тежестта на състоянието. При тях рискът за микроалбуминурия е повишен 1.87 пъти. Това е валидно дори при изключване на пациенти със захарен диабет и затлъстяване [17]. При болни с обструктивна сънна апнея също е повишена честотата на микроалбуминурия, като е доказана връзката ѝ с висок сърдечно-съдов риск в тази група [18]. В 12-годишно проследяващо проучване в Норвегия е доказана връзката на микроалбуминурия с повишена смъртност и лоша прогноза при болни с хронична обструктивна белодробна болест [20].

Въпреки че по различни данни пациентите с диабет и микроалбуминурия прогресират до протеинурия в 80-87% от случаите в рамките на 6 до 14 години [1], Perkins et al. доказват, че тази пропорция е далеч по-малка – около 20% на 6-ата година, като около 60% от болните дори се връщат към нормална екскреция на албумин с урината [21]. Счита се, че голяма част от болните с микроалбуминурия са с незадоволителен метаболитен контрол по време на изследването ($HbA1c > 8\%$) или с придружаваща артериална хипертония [1], а нормализиране на албуминурията се наблюдава при подобряване на гликемията и спад на артериалното налягане. В случаите без регресия се смята, че е налице и генерализирана атеросклероза, и ендотелна дисфункция [1]. Поради това препоръките са албуминът в урината при диабетици да се изследва едва след установяване на добър метаболитен контрол, задоволителни стойности на артериалното налягане и серумните липиди [1]. Скринингът е ежегоден и започва на 5-ата година от поставянето на диагнозата при захарен диабет тип 1 и веднага при тип 2.

Филтрацията на албумин в гломерула е вариативна и е правопрпорционална на серумната концентрация на албумин [1], а тя от своя страна се влияе от приема с храната, синтеза в черния дроб, разпределението в телесните течности и скоростта на деградация. Количеството протеин в храната може да повлияе както екскрецията на албумин с урината, така и гломерулната филтрация – видно от опити с животни, при които свръхконсумация на белтъци засилва протеинурията [22, 23]; при хора тя води до увеличено вътрегломерулно налягане [24], както и до снижение на eGFR при пациенти с хронично бъбречно заболяване [25]. От дру-

га страна, пациентите с нисък серумен албумин очаквано имат по-ниска уринна екскреция при гломерулно засягане [1].

Освен гломерула много важна роля за екскрецията на албумин с урината играят проксималните извити каналчета в нефрона, в които се осъществява реабсорбция на огромна част от филтрирания албумин [1]. Заболявания, свързани с увреда на клетките в тези тубули [26], както и много нефротоксични лекарства (например аминогликозиди, цисплатин, ифосфамид) могат да окажат влияние върху нивата на албумин в крайната урина [27]. Друг пример са SGLT-2 инхибиторите, чието действие е в проксималните тубули и които намаляват уринната екскреция на албумин по глюкозознезависим път [28]. От друга страна, статините намаляват ендоцитозата на албумин в клетките на проксималните извити канали [29, 30]. Всички тези фактори правят микроалбуминурията, която се смята за златен стандарт в диагностиката на диабетната нефропатия, сравнително неспецифичен маркер и налагат търсенето на нови методи, доказващи наличието и определящи риска от прогресия на бъбречното увреждане при захарен диабет.

Подоцитната увреда играе ключова роля в патогенезата на диабетната нефропатия. Оттук следва научният интерес към доказването ѝ чрез изследване на брой подоцити и техни биомаркери в урината. L Petrica et al. доказват връзката между наличието на сигнификантна подоцитурия и увеличени маркери за увреда на проксималните тубули независимо от стойността на албуминурията при пациенти със захарен диабет тип 2 [31]. Освен това съществуват доказателства, че подоцитурията, подобно на микроалбуминурията, е предиктор за прееклампися [32, 33]. Установена е повишена нефринурия при около една четвърт от пациентите със захарен диабет тип 1, независимо от стойностите на албуминурията [34]. При захарен диабет тип 2 процентите са по-високи – 100% при вече изявена микроалбуминурия и 54% при липса на такава [35]. Това повдига въпроса дали нефринурията не предшества микроалбуминурията и дали тя може да бъде използвана като биомаркер за ранна диабетна нефропатия, позволявайки побърза интервенция с медикаменти и промяна в стила на живот. Друг евентуален фактор на подоцитната увреда е Wilm's tumor-1 protein, изследван в екзозоми в урината, който показва гломерулна увреда и може да бъде предиктивен за степента на спад на гломерулната филтрация в бъдеще [36].

Установена е корелация между степента на уринна екскреция на трансферин с албуминурията [37], но подобно на последната състоянието може да се наблюдава и при други бъбречни заболявания [1]. Потенциален биомаркер са и глюкозаминогликаните, които са повишени в урината на всички пациенти с диабет, но особено при микроалбуминурия, и могат да бъдат признак за ранна диабетна нефропатия, както и за нейната евентуална прогресия [38]. Трансформиращият растежен фактор-бета – друго важно звено от патогенетичния механизъм за диабетната бъбречна болест, може да бъде изследван в серум. Метаанализ на данните от девет доклада показва, че високите му нива при пациенти с диабет са свързани с повишен риск от диабетна нефропатия [39].

Неутрофилният гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) е протеин с молекулна маса 25 kDa, изолиран най-напред от вторични гранули в човешки неутрофили, като се синтезира в ранната миелоцитна фаза на гранулопоезата. Зрелите неутрофили нямат иРНК за NGAL [40]. NGAL участва и в диференцирането на епителните клетки от мезенхимите по време на развитието на бъбрека, като спомага за формирането на гломерули, бримка на Хенле и тубули [41]. Той има бактериостатично действие благодарение на хелаторния си ефект върху сидерофорите на патогените, лишаваш ги от приток на желязо [42]. При увреждане епитела на редица органи, в това число бъбреци, черен дроб, бели дробове и колон, се наблюдава свръхекспресия на NGAL, който в такива случаи стимулира запазването на функцията им, забавя апоптозата и има пролиферативен ефект [43]. NGAL също така е елевизиран при редица злокачествени тумори и е свързан с лоша прогноза при тях [44].

Ролята на NGAL като биомаркер за остра бъбречна увреда е проучена и доказана [45]. Много висока е експресията на NGAL в ранни бъбречни биопсии няколко денонощия преди повишение на серумния креатинин при пациенти със забавена функция на графта след бъбречна трансплантация [46]. Докладвано е значително нарастване на серумния NGAL на 2-рия и 4-тия и на уринния NGAL на 4-тия и 12-ия час след перкутанна коронарна артериография [47], както и че нарастването му предшества повишение на серумния креатинин [48], което дава основание за използването му за ранна диагностика на контрастно индуцирана нефропатия. Елевация на NGAL в урината предшества със средно 2 денонощия повишението на серумния креатинин и при пациенти с остра бъбречна увреда с различен генезис в детско интензивно звено [49].

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) е мембранен протеин на епителните клетки на проксималните извити каналчета, чийто ектодомейн е силно гликозилиран и много стабилен, което му позволява да бъде открит в урината след бъбречна увреда. Ползата ѝ като биомаркер е доказана при редица състояния, свързани с бъбречно засягане – остра и хронична бъбречна увреда, както и светлоклетъчен бъбречен карцином [50]. KIM-1 е единствена по рода си молекула (първата, която не се среща и в клетки в миелона), която превръща епителните клетки в проксималните тубули във фагоцити чрез функцията си на рецептор за окислени липопротеини [50]. Предполага се, че при ранна бъбречна увреда има протективен ефект, но при хронична е патогенен фактор и може да служи като таргет за лекарства за ХБЗ [50].

WK Han et al. изследват KIM-1 в урината на пациенти с различни остри и хронични бъбречни страдания и установяват значителното му повишаване при исхемична остра тубулна некроза [51]. Освен това експресия на KIM-1 е установена имунохистохимично при плъхове, подложени на различни известни нефротоксични агенти (S-(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-l-cysteine (TFEC), фолиева киселина и цисплатин), като при тях е доказано и повишаването му в урината [52]. Експресията на KIM-1 и РНК в урината, както и KIM-1 протеин в кръв и урина са проучени и като ранен признак за отхвърляне на органа след бъбречна трансплантация [53]. Важна е и ролята му на предиктор за остро бъбречно увреждане при пациенти, претърпели сърдечна хирургия в условията на екстракорпорално кръвообращение, включващо кардиопулмонален байпас, от 2 до 6 часа след приключване на операцията [41]. При злокачествени новообразувания на бъбрека експресията на KIM-1 в урината подсказва светлоклетъчен хистологичен вариант [54].

Интерлевкин 18 (IL-18) е част от IL-1 семейството от цитокини. Той играе разнообразни роли в имунната система – при различни условия може да стимулира Т-хелперите (Th) да секретират интерферон-гама (при наличие на IL-12), да предизвиква продукцията на IL-3, IL-9 и IL-13 от NK, NK CD4+, Th1-клетките, както и заедно с IL-3 и IL-18 да предизвиква хистаминолиберация от базофилните клетки и мастоцитите [55]. Наред с това е изследвана ползата от интерлевкин 18 като биомаркер за различни състояния. Така например нивата му в урината са предиктор за преживяемост след излагане на йонизиращи лъчения при различни животински модели, включително примати [56]. Установена е индукцията от негова страна на експресия на PD-1 рецептори върху

супресорните клетки в случаи на тройнонегативен карцином на млечната жлеза, при които IL-18 действа като потискащ противотуморния имунитет фактор [57]. При системен лупус еритематодес високите серумни нива на IL-18 корелират с органна увреда [58]. Доказан е още повишен интерлевкин 18 при мъже с метаболитен синдром със или без хипогонадизъм [59].

Същевременно са натрупани множество доказателства за диагностичната стойност на интерлевкин 18 при бъбречна увреда. Установено е по-ранното повишаване на IL-18 в урината спрямо серумния креатинин при остра бъбречна увреда [60], включително при пациенти с остър респираторен дистрес синдром [61]. Високи нива на уринния IL-18 на шестия час след кардиопулмонален байпас при деца с висока чувствителност предвиждат развитието на остра бъбречна увреда [62]. В други проучвания е доказано, че степента на повишение на интерлевкин 18 в ранните часове след ЕКК корелира с тежестта на бъбречното засягане [63, 64].

Интерлевкин 18, заедно с NGAL и KIM-1 в урината са идентифицирани като ранни биомаркери за остро бъбречно увреждане след сърдечна операция в условията на кардиопулмонален байпас в българско проучване [41].

Всички тези характеристики на трите маркера, както и възможността за изследването им в серум или урина ги правят кандидати за ранни предиктори за диабетна нефропатия – преди развитието на микроалбуминурия.

Библиография

1. Kyriakos I. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *Hormones*, 2017; 16(4):351-361
2. Bakris G. Update on reducing the development of diabetic kidney disease and cardiovascular death in diabetes. *Kidney Intern Suppl.*, 2018; 8(1):1.
3. Танкова Ц. Диабетна нефропатия. *Захарен диабет. Парадигма*, 2013, 300-313.
4. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011; 2(4):243-247. doi:10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x.
5. Tu Y, Wu T, Dai A, et al. Cell division autoantigen 1 enhances signaling and the profibrotic effects of transforming growth factor- β in diabetic nephropathy. *Kidney Intern.* 2011; 79(2):199-209. doi: 10.1038/ki.2010.374.
6. Lai KN, Tang SCW (eds): *Diabetes and the Kidney*. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2011; 170:36-47. doi: 10.1159/000324942
7. Nazar CM. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J Nephropharmacol*, 2014; 3(1):15-20. Published 2014 Jan 1.
8. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018; 8(1):2-7. doi:10.1016/j.kisu.2017.10.003.

9. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep*, 2010; 12(5):364-368. doi:10.1007/s11906-010-0133-3
10. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl*, 1996; 14(2):S89-93; discussion S93-4.
11. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 1998; 16(9):1325-1333. doi: 10.1097/00004872-199816090-00014.
12. Stevenson JM. Is parental hypertension a risk factor for the development of nephropathy in type 1 diabetes? *Nephrol Dial Transplant*, 1995; 10:448-450.
13. Fei Li, Qian-Xue Chen, Bo Peng, et al. Microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res*, 41(6):498-503, doi: 10.1080/01616412.2019.1576320.
14. Kang EK, Kang GH, Uhm JY, et al. Association between shift work and microalbuminuria: data from KNHANES (2012-2014). *Ann Occup Environ Med*, 2017; 29:37. Published 2017 Aug 21. doi:10.1186/s40557-017-0194-8.
15. Kono S, Adachi H, Enomoto M, et al. Impact of cystatin C and microalbuminuria on cognitive impairment in the population of community-dwelling Japanese. *Atherosclerosis*, 2017; 265:71-77.
16. Babu RP, Christy A, Hegde A, et al. A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015; 26:941-6.
17. Kasapoglu B, Turkay C, Yalcin KS, et al. Increased microalbuminuria prevalence among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Renal Failure*, 2016; 38(1):15-19, doi: 10.3109/0886022X.2015.1106845.
18. Bulcun, E., Ekici, M., Ekici, A. et al. Microalbuminuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 2015; 19:1191. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1136-8>.
19. Singh H, Samal S, Mahapatro A, Ghose S. Comparison of obstetric outcome in pregnant women with and without microalbuminuria. *J Nat Sci Biol Med*, 2015; 6(1):120-124. doi: 10.4103/0976-9668.149106.
20. Romundstad S, Naustdal T, Romundstad PR, et al. COPD and microalbuminuria: a 12-year follow-up study. *Eur Respir J*, 2014; 43(4):1042-1050; doi: 10.1183/09031936.00160213.
21. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *New Engl J Med*, 2003; 348(23):2285-2293. doi: 10.1056/NEJMoa021835.
22. Weening JJ, Van Guldener C, Daha MR, et al. The pathophysiology of protein-overload proteinuria. *Am J Pathol*, 1987; 129(1):64-73.
23. Bliss DJ, Brewer DB. Increased albumin and normal dextran clearances in protein-overload proteinuria in the rat. *Clin Sci*, 1985; 69:321-326.
24. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New Engl J Med*, 1982; 307(11):652-659. doi: 10.1056/NEJM198209093071104.
25. Friedman AN. High-protein diets: Potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J of Kidney Dis*, 2004; 44(6):950-962.
26. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27(12):4273-4287. doi:10.1093/ndt/gfs493.
27. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*, 2014; 107:261-269. doi: 10.1093/qjmed/hct258.
28. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*, 2016; 134:752-772.
29. Sidaway E, Davidson RG, Fergus McTaggart et al. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Reduce Receptor-Mediated Endocytosis in Opossum Kidney Cells. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15(9):2258-2265; doi: 10.1097/01.ASN.0000138236.82706.EE.
30. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol*, 15:2249-2257, 2004pmid:1533997.
31. Petrica L, Vlad M, Vlad A et al. Podocyturia parallels proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients independently of albuminuria and renal function decline: a cross-sectional study. *J Diabet Complicat*, 2017; 31:1444-1450
32. Panek-Laszczyńska K, Konieczny A, Milewska E, et al. Podocyturia as an early diagnostic marker of preeclampsia: a literature review. *Biomarkers*, 2018; 23(3):207-212, doi: 10.1080/1354750X.2017.1405283.
33. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*, 2013; 61(6):1289-1296. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01115.
34. Patari A, Forsblom C, Havana M, et al. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2003; 52(12):2969-2974. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969.
35. Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study. *PLoS One*. 2012; 7(5):e36041. doi:10.1371/journal.pone.0036041.
36. Abe H, Sakurai A, Ono H, et al. Urinary Exosomal mRNA of WT1 as Diagnostic and Prognostic Biomarker for Diabetic Nephropathy. *J Med Invest*, 2018; 65(3.4):208-215, Released October 04, 2018, <https://doi.org/10.2152/jmi.65.208>.
37. Howard RL, Buddington B, Alfrey AC. Urinary albumin, transferrin and iron excretion in diabetic patients. *Kidney Intern*, 1991; 40:923-926. doi: 10.1038/ki.1991.295.
38. Popławska-Kita A, Mierzejewska-Iwanowska B, Szelachowska M et al. Glycosaminoglycans urinary excretion as a marker of the early stages of diabetic nephropathy and the disease progression. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24:310-317.
39. Mou X, Zhou DY, Zhou DY, et al. Serum TGF-β1 as a Biomarker for Type 2 Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0149513. Published 2016 Feb 22. doi:10.1371/journal.pone.0149513.
40. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010; 4(2):265-280. doi:10.2217/bmm.10.12.
41. Hristova J, Dimitrova A, Tsaryanski G, et al. NGAL, IL-18, and KIM-1 in urine for early assessment of the risk of developing acute kidney injury in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Merit Res Med Med Sci*, 2015; 3(6):228-232
42. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The Neutrophil Lipocalin NGAL Is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition. *Mol Cell*. 2002; 10(11):1033-1043.
43. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:3073-3082.

44. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther.* 2007; 5(B):463-470.
45. Zhang J, Han J, Liu J et al. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp Ther Med*, 2017; 14(5):5017-5021. doi:10.3892/etm.2017.5150
46. Mishra J, Ma Q, Kelly, C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2006; (21):856. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0055-0>.
47. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Renal Function after Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Nephrol*, 2006; 26:287-292. doi: 10.1159/000093961.
48. Ling W, Zhaohui N, Ben H et al. Urinary IL-18 and NGAL as Early Predictive Biomarkers in Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography. *Nephron Clin Pract*, 2008; 108:176-181. doi: 10.1159/000117814.
49. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007; 11(4):R84. doi:10.1186/cc6089
50. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014; 125:293-299.
51. Han, Won K. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Intern*, 2002; 62(1):237-244. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
52. Ichimura, T, Hung, CC, Yang, SA et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol. Renal Physiol*, 2004; 286:552-563.
53. Shahbaz SK, Pourrezagholi F, Barabadi M, et al. High expression of TIM-3 and KIM-1 in blood and urine of renal allograft rejection patients. *Transplant Immunol*, 2017; 43-44:11-20.
54. Mijuskovic, M, Stanojevic, I, Milovic, N et al. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2018; 50:63. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1724-6>.
55. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(3):649. Published 2019 Feb 2. doi:10.3390/ijms20030649.
56. Xiao M, Bolduc DL, Li X, et al. Urine Interleukin-18 (IL-18) as a Biomarker of Total-Body Irradiation: A Preliminary Study in Nonhuman Primates. *Radiat Res*, 2017; 188(3):325-334.
57. Park IH, Yang HN, Lee KJ, et al. Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(20):32722-32730. doi:10.18632/oncotarget.16281.
58. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, et al. Analysis of Serum Interleukin (IL)-1 β and IL-18 in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*, 2018; 9:1250. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fimmu.2018.01250
59. Angelova P, Kamenov Z, Tsakova A, et al. Interleukin-18 and testosterone levels in men with metabolic syndrome. *Aging Male*, 2018; 21(2):130-137, doi: 10.1080/13685538.2017.1401993.
60. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Intern*, 2006; 70(1):199-203.
61. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16:3046-3052.
62. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58(22):2301-2309.
63. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22(9):1748-1757.
64. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22(9):1737-1747.



Адрес за кореспонденция:

Д-р Мирослав Николов
Клиника по ендокринология и болести на обмяната
Катедра вътрешни болести,
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София
e-mail: dmnikolov@gmail.com

ГЕСТАЦИОНЕН ДИАБЕТ И АСИСТИРАНИ РЕПРОДУКТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ

М. Искилиева¹, Е. Ковачев², В. Яначкова¹, П. Чавеева¹¹САГБАЛ "Д-р Щерев" – София²СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна

GESTATIONAL DIABETES AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

M. Iskilieva¹, E. Kovachev², V. Yanachkova¹, P. Chaveeva¹¹SAGBAL "D-r Shterev" – Sofia²SBAGAL „Prof. D-r D. Stamatov“ – Varna

Резюме. През последните десетилетия броят на бременностите след асистирана репродукция се повиши в световен мащаб. Докладваната честота на гестационен диабет при бременни след асистирана репродуктивни технологии (АРТ) е по-висока (11-40%) в сравнение със спонтанно забременелите жени. Различни са факторите, които оказват влияние – от една страна, характеристиките на самите бременни (възраст, хормонален статус, тегло), от друга страна са специфичните параметри на АРТ процедурите. Целта на проучването е да се открие каква е честотата на гестационен диабет (ГД) при едноплодна бременност след спонтанно забременяване и след АРТ. Поставихме си задача да определим вероятните фактори, които имат връзка с това усложнение. Проучването е ретроспективно, проведено в периода 01.2013-12.2017 г. в Медицински комплекс „Д-р Щерев“ – София. Обобщени са резултатите от общо 825 жени с едноплодни бременности, за които имаме точни и сигурни данни за протичането и изхода от бременността. Установихме, че честотата на ГД при пациентките след АРТ е по-висока (7,9%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (3,4%), като разликата има статистическа достоверност, $p < 0,006$. Вероятни рискови фактори, свързани с общата характеристика на жените, включени в групата, са: възраст над 35 год., повишен BMI, патологични изменения на щитовидната жлеза, PCOS и преeklampsia. ГД при жените след АРТ е вероятен рисков фактор за развитие на макрозомия при плода. Гестационният диабет има сериозни и дългосрочни последици както за бебето, така и за майката, включително предразположение към затлъстяване, метаболитен синдром и диабет по-късно в живота. Ранното откриване и лечение могат значително да подобрят резултатите за жените с това състояние и техните бебета.

Ключови думи: усложнения на бременността, гестационен диабет, АРТ

Abstract. The number of pregnancies after assisted reproduction has increased globally. The reported incidence of gestational diabetes in pregnant women after assisted reproductive technology (ART) is higher (11-40%), compared to spontaneously pregnant women. There are various factors that influence the incidence of gestational diabetes – the characteristics of the pregnant woman (age, hormonal status, maternal body weight), as well as the specific parameters of the ART procedure being chosen. The purpose of this study is to investigate the incidence of gestational diabetes in a single pregnancy after spontaneous pregnancy and after ART. The task we set is to determine factors that influenced this complication. This is a retrospective study conducted between January, 2013 and December, 2017 at the "Dr. Shterev" Medical Complex, Sofia. The results from a total of 825 women with single pregnancies have been summarized, for which we have accurate and reliable data on the course and outcome of pregnancy. We found that the incidence of gestational diabetes in pregnant women after ART was higher (7.9%) than spontaneously pregnant women (3.4%), with statistical significant difference $p < 0.006$. Possible risk factors related to general characteristics of the women in the study groups are maternal age over 35 years, increased BMI, thyroid abnormalities, preeclampsia and PCOS. Gestational diabetes in women after ART is probably a risk factor for fetal macrosomia. Gestational diabetes has serious and long-lasting effects on both baby and mother, including predisposition to obesity, metabolic syndrome and diabetes later in life. Early detection and treatment can improve outcomes for women with this condition and their babies.

Key words: pregnancy complications, gestational diabetes, ART

ВЪВЕДЕНИЕ

Гестационният диабет е въглехидратен интолеранс, появил се за първи път по време на бременността. Засяга около 1-14% от бременните в зависимост от това какви са използваните определения и какви са изследваните популации [1].

През последните десетилетия броят на бременностите след асистирана репродукция се повиши в световен мащаб [2, 3]. Различни анализи показват, че при двойките с инфертилитет и лечение с АРТ рискът за прееклампсия, гестационен диабет, малки за гестационната възраст плодове, преждевременно раждане и други усложнения на бременността е повишен [4, 5]. Докладваната честота на гестационен диабет при бременни след АРТ е 11-40% според различни източници [6, 7, 8].

Фактори, които увеличават риска, са майчината възраст, високият ВМІ, фамилната анамнеза за диабет, съществуващата преди бременността хипертония, тютюнопушенето по време на бременността, паритетът, стимулацията с GnRH при АРТ процедурите, за които се знае, че причиняват глюкозен интолеранс. Нарушения във функцията на щитовидната жлеза, PCOS, наднормено тегло могат да затруднят настъпването на бременност и също могат за бъдат рискови фактори за поява на гестационен диабет.

Роля в патогенезата играе инсулиновата резистентност с компенсаторното повишаване на отговора на В-клетките на панкреаса и хиперинсулинемията. Инсулиновата резистентност обикновено започва през втория триместър и прогресира след това. Гестационният диабет се асоциира с повишен риск за развитие на диабет тип 2, който е рисков фактор за заболявания на сърдечно-съдовата система, обезитет, артериална хипертония, дислипидемия [9, 10]. Перинаталните усложнения при пациенти с гестационен диабет са хипертензивни състояния, преждевременно раждане, раменна дистокция, мъртвораждания, неонатална хипогликемия, хипербилирубинемия [11, 12]. Постпарталните нарушения включват обезитет, нарушен глюкозен толеранс, диабет, кардиоваскуларна болест. Майка с ГД има висок риск да развие диабет тип 2 в рамките на 5 години след бременността, а детето е изложено на повишен риск от затлъстяване и метаболитен синдром след раждането [13].

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на проучването е да се анализира каква е честотата на гестационен диабет (ГД) при едноплодна бременност след спонтанно забременяване и след АРТ.

Задачата е да се определят вероятните фактори, които имат връзка с това усложнение.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Касае се за ретроспективно проучване, проведено в периода 01.2013-12.2017 г. в Медицински комплекс „Д-р Щерев“ – София. На анализ са подложени данните от общо 825 бременни жени, с едноплодна бременност, за които има точни сведения за изхода от бременността. За решаване на задачите и постигане на целта на проучването пациентите са разделени в две групи, в зависимост от начина на забременяване. Първата група е работна група – жени след АРТ – 418, а втората група е контролна група – спонтанно забременели жени – 407.

Параметрите, по които са сравнявани изследваните групи жени, са възраст, индекс на телесна маса (ВМІ), паритет, патологични изменения на щитовидната жлеза, поликистозен овариален синдром – PCOS, развитие на прееклампсия (ПЕ), тегло на новороденото над 4000 g и определени специфични показатели на АРТ.

В проучването използвахме следните методи:

1. Клинични методи – акушерска, минала и фамилна анамнеза, с оглед последна редовна менструация, предишни бременности и раждания, придружаващи заболявания, идентифициране на рискови фактори. Индекс на телесна маса изчислихме като съотношение между теглото в kg и височината в метри на квадрат (kg/m^2) и не зависи от възрастта. СЗО определя границите на ВМІ както следва: ИТМ под 18,5 – под нормата, 18,5-24,9 – норма, над 25 – над нормата.

За да установим наличие на PCOS, използвахме критериите на Rotterdam European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM), според които диагнозата се поставя при отчитане на два от посочените критерии – олиго- и/или ановулация, клиничен и/или хиперандрогенизъм и поликистозен УЗ образ на яйчниците, с множество подкорово разположени фоликули.

2. Лабораторни методи – орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ). За да поставим диагнозата гестационен диабет, използвахме критериите на American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2014, 2015 г. Скринингът проведохме през 24-28 г.с. при всички бременни, които нямат диабет. При жени, с рискови фактори като заболяване на сърдечно-съдовата система, родствена връзка от първа степен с роднини с диабет, анамнеза за гестационен диабет, PCOS, артериална хипертония, промени в липидния статус, обезитет, скринингът за ГД проведохме в първи

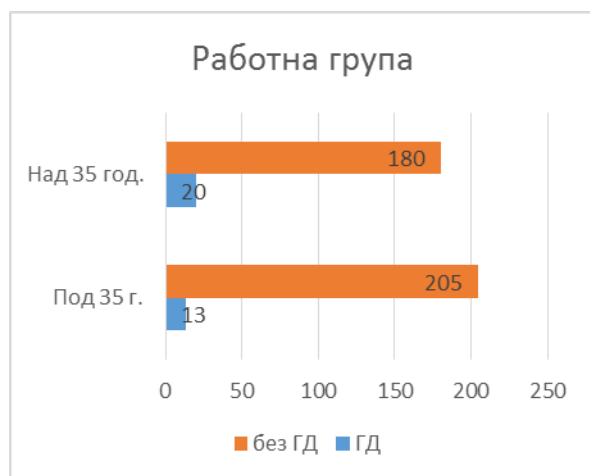
триместър от бременността. Използвахме тест за обременяване с глюкоза 75 mg. Резултатите от ОГТТ са: нормални стойности, над които се поставя диагнозата ГД, са нива на плазмена глюкоза на гладно – 5,1 mmol/L, нива на плазмена глюкоза на 60 min – 10.0 mmol/L, и на 120 min – 8,5 mmol/L [14, 15, 16, 17].

3. Статистически методи – използвани са вариационен анализ, честотен анализ, графично представяне на резултатите. Анализът на данните е направен с помощта на SPSS, Statistics for Windows. Използвани са хи-квадратен тест за сравняване на изходните характеристики между групите, където е уместно. Всички статистически тестове са двустранни и нивото на значимост е 0.05.

РЕЗУЛТАТИ

В нашето проучване установихме, че честотата на ГД при пациентките след АРТ е 7,9% (33 от общо 418 жени). ГД установихме при 3,4% (14 от 407) от спонтанно забременелите жени. Разликата в честотата на ГД в двете групи има статистическа значимост, $p < 0,006$. Тези резултати кореспондират с публикуваните до момента за по-голямата честота на ГД при бременните след АРТ.

В групата жени след АРТ установихме, че ГД се среща по-често при жените над 35 год. – при 60,6% (20 от 33 жени). При жените с ГД след спонтанна бременност, ГД установихме по-често при жените под 35 год. – при 78,6% (11 от 14), като разликата тук с групата жени над 35 год. е статистически значима, $p < 0,047$ (фиг. 1, 2).



Фиг. 1. Разпределение на жените с ГД спрямо възрастовия фактор под и над 35 год. в работната група

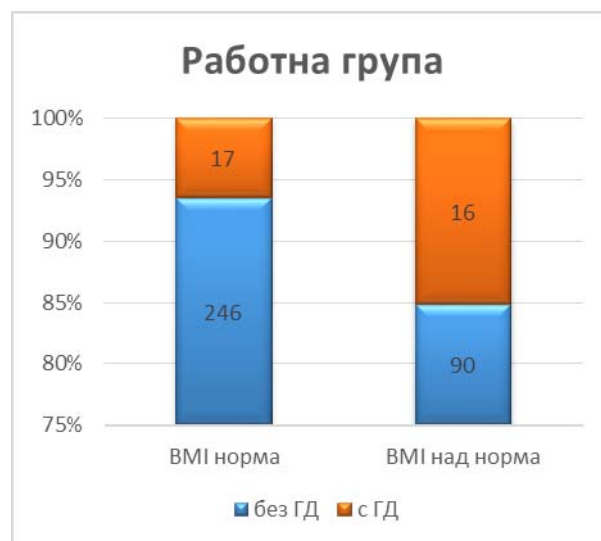
От всички жени с висок BMI (106) ГД установихме при 15,1% (16 от 106). При жените с нормален BMI от работната група ГД установихме при 6,5% (17 от 263). Честотата на ГД в групата

след АРТ е по-висока при жените с BMI над нормата, при $p < 0,02$.



Фиг. 2. Разпределение на жените с ГД спрямо възрастовия фактор под и над 35 год. в контролната група

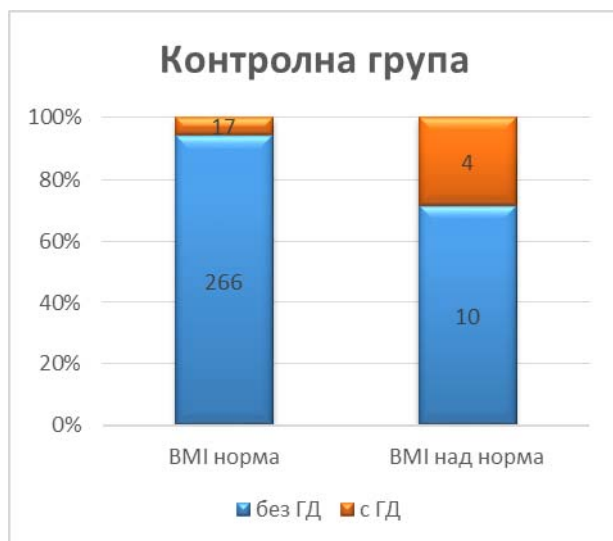
При спонтанните бременности 28,6% (4 от 14) от жените с наднормено тегло са с ГД. В групата с нормален BMI установихме ГД при 3,6% (10 от 277 жени) (фиг. 3, 4).



Фиг. 3. Разпределение на жените с ГД спрямо BMI в работната група

Спрямо показателя паритет в двете групи не открихме статистическа разлика – след АРТ при 4,2% (2 от 50) от жените с анамнеза за предишна бременност се развива ГД. При 8,4% (31 от 368) от жените без анамнеза за паритет също се развива ГД.

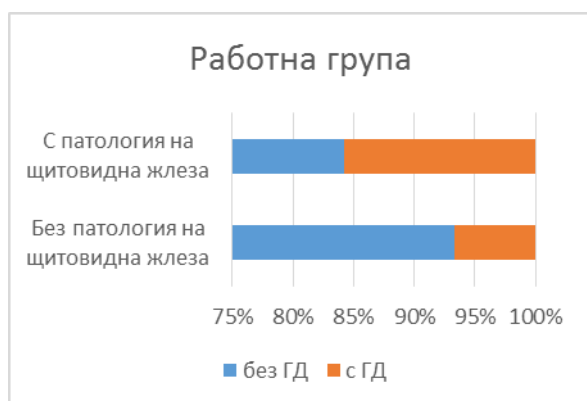
При спонтанните бременности при 6,25% (6 от 96) от жените с анамнеза за предишна бременност има данни за ГД. При 2,5% (8 от 311) от жените без анамнеза за паритет се диагностицира ГД.



Фиг. 4. Разпределение на жените с ГД спрямо BMI в контролната група

В групата след АРТ при 69 жени установихме PCOS. От тях при 6 (8,7%) диагностицирахме ГД. При жените без PCOS установихме ГД при 27 (7,7%). При 47 спонтанно забременелите жени установихме PCOS. От тях при 3 (6,4%) диагностицирахме ГД. От 359 жени без PCOS ГД установихме при 11 (3%). По-често установихме ГД като усложнение на бременността и при двете групи пациенти, макар и без статистически значима разлика.

Потърсихме зависимост между жените с ГД и патология на щитовидната жлеза при пациентите от работната група. При 57 жени от групата след АРТ установихме патология на щитовидната жлеза. От тях при 9 (15,7%) диагностицирахме ГД. При общо 361 жени няма патологични изменения на щитовидната жлеза. При 24 (6,6%) от тези жени установихме ГД. При жените с патология на щитовидната жлеза по-често установихме ГД, в сравнение с тези без патология на щитовидната жлеза. Разликата между групите има статистическа значимост, $p < 0,030$ (фиг. 5).



Фиг. 5. Честота на патология на щитовидната жлеза и ГД при работната група жени

Средното теглото на родените бебета при жените с ГД след АРТ е по-високо в сравнение със спонтанно забременелите жени с ГД (3341,8 g спрямо 3175,0 g), като разликата е малка, но има статистическа значимост, $p < 0,035$. Повечето анализи съобщават за макрозомия на плода при жени с ГД както след спонтанна бременност, така и след АРТ. В нашата група след АРТ и ГД тегло на плода над 4000 g установихме при 9,1% (3 от 33) от жените, докато при жените без ГД макрозомия на плода има само при 1,8% (7 от 378), със статистическа разлика между групите $p < 0,009$. При спонтанните бременности с ГД макрозомия на плода открихме при 21,4% (3 от 11) от жените, в сравнение с тези без ГД и макрозомия, където честотата е 3,1% (12 от 381), като разликата също е статистически значима, $p < 0,001$. При тези резултати можем да разглеждаме връзката между гестационния диабет и майчината хипергликемия като фактори, които повишават честотата на макрозомията на плода. В групата след АРТ установихме, че при жените с ПЕ (43 на брой) ГД се диагностицира при 16,3% (7 от 4). При жените без ПЕ (375) ГД диагностицирахме при 6,9% (26 от 375). Разликата между групите има статистическа значимост, $p < 0,031$. При спонтанно забременелите жени с ПЕ (36 на брой) ГД се установява при 8,3% (3 от 36). При жените без ПЕ (371) ГД диагностицирахме при 3,0% (11 от 371) при статистическа разлика $p = 0,092$. При жените с ПЕ от двете групи установихме по-често развитие на ГД като съпътстващо усложнение, което подкрепя публикуваните до момента общи ениологични фактори за двете заболявания.

Спрямо характеристиките на АРТ процедурите получихме следните резултати – ГД се развива при 51,5% от жените с мъжки фактор на стерилитет, като при 84,8% от жените с ГД е приложена ICSI методика на оплождане, което кореспондира с високия процент мъжки стерилитет. Не установихме връзка между деня на ЕТ, броя трансферирани ембриони и развитието на ГД.

ОБСЪЖДАНЕ

През последните десетилетия броят на бременностите, заченати с помощта на асистиран репродуктивни технологии, нараства в световен мащаб. Различни метаанализи показват, че анамнезата и лечението на безплодието са свързани с повишен риск от ГД. Честотата на ГД при жени след асистирана репродукция е по-висока – 7,9%, в сравнение с тази при спонтанно забременелите жени – 3,4%. Резултатите, които получихме в нашият анализ, са идентични с публикуваните в анализите до момента [18].

Различните рискови фактори за развитие на ГД при жените след АРТ имат връзка с общата характеристика на жените в тази група – по-голям процент на жените над 35 години, очакван по-висок процент на придружаващи заболявания и по-висока честота на усложнения по време на бременността. Според резултатите от проследяване на работната група ГД като усложнение на бременността се среща по-често при жените над 35-годишна възраст, 60,6%.

Последните проучвания предоставят данни, че по-високият BMI води до понижена чувствителност към инсулин и по-висока степен на инсулинова резистентност и по този начин допринася за развитието на ГД.

Затлъстяването се свързва с репродуктивни и метаболитни усложнения, големи за гестационната възраст бебета, с по-голяма вероятност от макрозомия и затлъстяване в детска възраст, с увеличена честотата на мъртви раждания. Жените, които развиват ГД, са по-склонни към наднормено тегло или затлъстяване към момента на диагнозата в сравнение с общата популация, както е и в нашето проучване – честотата на ГД в групата след АРТ е по-висока при жените с BMI над нормата – при 15,1% [19, 20, 21, 22].

Синдромът на поликистозния яйчник – PCOS, се характеризира с хронична ановулация, инсулинова резистентност и излишък на андрогени. При засегнатите жени рискът за развитие на ГД е повишен. При бременностите след АРТ честотата на PCOS е по-висока в сравнение със спонтанно забременелите жени. Подобни резултати установихме и при жените от двете групи – по-висока честота на ГД при наличието на PCOS – 8,7% при работната група и 6,4% при контролната група, въпреки че разликата не е статистически значима.

Съобщава се, че много усложнения на бременността са свързани с голям мултипаритет, включително ГД, който е доказано, че се увеличава с възрастта на майката [23].

Паритетът е важен рисков фактор и участва в различни калкулатори за изчисляване на тези рискове по време на бременността. Нашите резултати обаче показват по-малък процент пациенти с анамнеза за паритет и развитие на ГД в групата след АРТ. Само при контролната група паритетът може да се обсъжда като фактор, повишаващ честотата на ГД – при жените с анамнеза за паритет диагностицирахме ГД при 6,25%, в сравнение с тези без анамнеза за паритет и ГД – 2,5%.

Инфертилитетът и репродуктивните неблагоприятности могат да се свързват с аномалии на ендокринната или имунната система. Тези две системи са пряко свързани с щитовидната жлеза. Хормоните на щитовидната жлеза оказват

дълбоки ефекти при регулирането на глюкозната хомеостаза и секрецията на инсулин. Потребностите от щитовидни хормони се увеличават по време на бременност.

След АРТ ГД се среща по-често при тези жени, при които сме установили патология на щитовидната жлеза – при 15,7%, в сравнение с тези без патология на щитовидната жлеза и ГД – 6,6%. Резултатите кореспондират с обсъжданите до момента в други публикации и подкрепят резултатите за вероятната връзка между ГД и отклоненията в ендокринната система [24].

Причина за по-големия процент бременни с патология на щитовидната жлеза в групата след АРТ може да бъде и фактът, че жените, които се подлагат на АРТ процедури, се изследват обстойно и консултацията с ендокринолог е задължителна. Важно е жените с ендокринна патология да бъдат търсени, рано откривани и лекувани, за да се предотвратят вероятни акушерски усложнения в следващите етапи от бременността.

Често в проучванията се докладва, че прееклампсия се развива като усложнение на гестационния диабет, въпреки че връзката между тези две състояния не е добре проучена. Предполага се обща патофизиология, включително инсулинова резистентност, хронично възпаление и ендотелна дисфункция. За всяко от двете състояния са отбелязани общи рискови фактори, като повишен индекс на телесна маса и напреднала възраст [25]. Открихме, че ГД се установява по-често (при 16,3%) при бременните след АРТ и ПЕ, отколкото при жените без ПЕ (при 6,9%). Подобни са и резултатите при контролната група.

Макрозомия на плода, дефинирана като тегло при раждане ≥ 4000 g, е с честота 15-45% при жените с гестационен захарен диабет както при спонтанни бременности, така и при тези след АРТ. Повишеният риск от макрозомия при тези бременни се дължи главно на повишената инсулинова резистентност на майката. По-голямо количество кръвна захар преминава в циркулацията на плода през плацентата. В резултат на това допълнителната глюкоза в плода се съхранява като телесни мазнини, причиняващи макрозомия. Макрозомията увеличава риска от раменна дистокия, фрактури на ключицата и увреждане на брахиалния сплит при раждане. Бебетата на жени с ГД са изложени на повишен риск от наднормено тегло или затлъстяване в млада възраст и е по-вероятно да развият диабет тип 2 по-късно в живота. В нашата група след АРТ и ГД установихме тегло на плода над 4000 g по-често (при 9,1%), отколкото при жените без ГД (при 1,8%). При спонтанните бременности с ГД установихме същата корелация – 24,1% спрямо 3,1% при жените без ГД.

АРТ процедурите също се обсъждат като рискови за развитие на ГД. Нашите резултати при жени без ГД (по-голяма честота на ГД след АРТ) също подкрепят тези проучвания [26].

Експериментални изследвания доказват висока честота на ендотелна дисфункция и инсулинова резистентност след АРТ. Някои характеристики на АРТ могат да бъдат отговорни за инсулиновата резистентност и необходимостта от инсулинова терапия, като PCOS, приложение на GnRH агонист по време на цикъла на стимулация. Жените, лекувани за стерилитет, обикновено получават екзогенен прогестерон по време на лутеалната фаза и през първия триместър на бременността, което може също да бъде свързано с гестационен диабет и инсулинова резистентност. В проучването обаче не установихме определен фактор, свързан само с АРТ процедурите, който да повишава честотата на ГД в изследваната група.

ИЗВОДИ

Различни рискови фактори – възраст, BMI, патологични изменения на щитовидната жлеза, ПЕ, PCOS, вероятно допринасят за по-високата честота на ГД в групата бременни след АРТ. Ранната диагноза на ГД ще позволи своевременно лечение, като диетично консултиране или фармакотерапия, което е доказано, че е ефективно за подобряването на перинаталните резултати.

Необходими са още проучвания, с които да се определи кои аспекти от АРТ влияят най-неблагоприятно върху бременността.

Библиография

1. Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*. 2015; 6:1024-32.
2. Mitancher D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr*. 2014; 164(3):445-50.
3. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, et al. N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15(1):6.
4. Prakash GT, Das AK, Habeebullah S, et al. SB. Maternal and neonatal outcome in mothers with gestational diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21(6):854.
5. Qin J, Liu X, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016; 105(1):73-85.
6. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2016; 6:35141.
7. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, et al. M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 176:149-52.
8. Cai S, Natarajan P, Chan JKY, et al. Maternal hyperglycemia in singleton pregnancies conceived by IVF may be modified by first-trimester BMI. *Hum Reprod*. 2017; 32(9):1941-7.
9. Ben Haroush A, Yorgev, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21: 103-113.
10. Kim C, McEwen LN, Piette JD, et al. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30:2281-2286.
11. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009; 58:453-9.
12. Mitancher D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: Perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab*. 2010; 36:617-27.
13. Xu Y, Shen S, Sun L, et al. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9:e87863.
14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1):S8-16.
15. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42(Supplement 1):S13-S28.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl. 1):S81-S90.
17. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2018 Feb; 131(2):e49-e64.
18. Wang Y, Nikravan R, Smith H, Sullivan E. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod*. 2013; 28(9):2554-61.
19. Genova M, Atanasova B, Todorova-Ananieva K. Body Mass Index and Insulin Sensitivity/Resistance: Cross Talks in Gestational Diabetes, Normal Pregnancy and Beyond, *Medicine* 2018.
20. Zhu Y, Hedderson M, Quesenberry Ch, et al. Central obesity increases the risk of gestational diabetes partially through increasing insulin resistance Obesity (Silver Spring). 2019 January; 27(1):152-160.
21. Martin KE, Grivell RM, Yelland LN, Dodd JM. The influence of maternal BMI and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jun; 108(3):508-13.
22. Emerson J, Main E, Gilbert W, et al BMI and gestational diabetes, *AJOG*, January 2013; 208(Suppl. 1):S110.
23. Schwartz N, Nachum Z, Green M. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence – effect of ethnicity and parity: a metaanalysis *AJOG*, 2015; 213(3):310-317.
24. Toulis K, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal Subclinical Hypothyroidism and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Endocrine Practice*: 2014; 20(7):703-714.
25. Bryson C, Ioannou G, Rulyak S, Critchlow C. Association between Gestational Diabetes and Pregnancy-induced Hypertension. *Am J Epidem*, 15 December 2003; 158(12):1148-1153.
26. Holst S, Kjær SK, Jørgensen ME, et al. A. Fertility problems and risk of gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Fertil Steril*. 2016; 106(2):427-34 e1.



Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Искилиева
САГБАЛ „Д-р Щерев“ – София
e-mail: marieta.i@abv.bg

БИФОСФОНАТИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТМЕНОПАУЗАЛНАТА ОСТЕОПОРОЗА

Ensrud, K. E. Crandall, J. C. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. JAMA Insights. Clin Rev Educ. American Medical Association. Published Oct., 2019.

Бифосфонатите са терапия от първа линия и най-често предписваните медикаменти при жени с постменопаузална остеопороза. Според международните препоръки остеопорозата трябва да бъде лекувана при жени след менопауза с Т-скор на бедро или гръбнак $\leq -2,5$ SD или анамнеза за счупвания при минимална травма в миналото (клинични данни за счупване на бедро; рентгенологични или клинични данни за фрактури на прешлени). Някои организации препоръчват лечение и при Т-скор между $-2,5$ и -1 SD и висок 10-годишен риск, изчислен с калкулатора на риска FRAX. За тези случаи обаче няма налични клинични проучвания, доказващи категорична полза.

Лечението с алендронат, ризедронат или золедронат води до намаляване както на вертебралните, така и на невертебралните фрактури, включително тези на бедрото. Ефективността на трите медикамента е сходна. Тъй като ибандронат не намалява риска от невертебрални фрактури, той остава на по-заден план като терапевтична опция. Така, при повечето пациенти с данни за постменопаузална остеопороза се започва лечение с алендронат или ризедронат – по 1 табл. седмично. Наличието на противопоказания – гастро-езофагеална рефлуксна болест, ахалазия, баретова метаплазия, пептична язва, е предпоставка за избор на бифосфонат за интравенозно приложение – золедронат. Много пациенти с лекувана в миналото ГЕРБ или пептична язва всъщност понасят добре пероралните бифосфонати, но трябва да е минал достатъчно дълъг период от лечението. При контраиндикации или странични ефекти от страна на ГИТ се предпочитат бифосфонатите за интравенозно приложение (золедренова киселина). Непридържането към терапията (лош комплайънс) също е предпоставка за избор на тези препарати. Бифосфонатите не могат да се прилагат при редуцирана бъбречна функция – креатининов клирънс под 30-35 mL/min. Преди те да се предпишат на пациента, задължително

първо се коригират дефицитът на витамин D и хипокалциемията.

ПОТЕНЦИАЛНИ ВРЕДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С БИФОСФОНАТИ

Остеонекрозата на челюстта и атипичните бедрени фрактури са двете потенциално най-тежки нежелани явления при лечението с бифосфонати. Те са редки при по-кратък лечебен курс и зачестяват с удължаване на периода на прием на медикамента. Остеонекрозата на челюстта се дефинира като зона на оголена кост в лицево-челюстния регион, която не зараста за повече от 8 седмици. Честотата ѝ при пациентите, лекувани с високи дози интравенозен бифосфонат (например золедронат) за овладяване на малигнена хиперкалциемия, е 1-15%. При пациентите с остеопороза, лекувани с обичайни дози орален или интравенозен бифосфонат, честотата ѝ е много по-ниска – 1:10 000 до 1:100 000 за една година лечение.

Атипичните фрактури на бедрената кост са другата потенциална опасност. Те се случват след лека, минимална травма, често са разположени в субтрохантерния регион или по-ниско, в средата на бедрената кост. Може изобщо да няма анамнез за причинила ги травма или тя да е била минимална и да е останала незабелязана; може да се предхождат от болка в слабините, могат да бъдат и двустранни. Лекуват се оперативно, а зарастването може да се окаже по-трудно и да отнеме повече време. Лечението с бифосфонати е свързано с 1.7 пъти повишаване на риска от атипични бедрени фрактури. Абсолютният риск от такава фрактура обаче е нисък при лечение с бифосфонати, продължило не повече от 5 години, и значително нараства след това. Изчислено е, че ако в продължение на три години с бифосфонати се лекуват 10 000 жени с постменопаузална остеопороза, ще бъдат предотвратени 130 бедрени фрактури с цената на само 1 атипична бедрена

фрактура. Продължителността на лечението тук е важна особеност. След двугодишно лечение с бифосфонати честотата на атипичните бедрени фрактури е 1,8 на 100 000 човекогодини, но се повишава на 113 на 100 000 човекогодини при 8-10-годишно лечение. Така, ползите от лечението с бифосфонати надвишават рисковете през първите години от лечението, но това не е толкова сигурно при по-продължителните курсове на лечение.

КОЛКО ДЪЛГО ДА СЕ ЛЕКУВА С БИФОСФОНАТ?

Въпросите относно оптималната продължителност на един курс, както и дали да се правят „лекарствени почивки“ са обект на дебат. Бифосфонатите имат дълъг полуживот, тъй като се отлагат в костта. Ефектът им не приключва с приключването на лечението, за разлика от деносуаб. Всъщност две рандомизирани проучвания сравняват пациенти, които продължават лечението, с пациенти, които правят „терапевтична пауза“, и откриват, че в двете групи честотата на невертебралните фрактури е еднаква. Различна е честотата само на вертебралните – тя е по-малка при пациентите, които не предприемат „лекарствена ваканция“. Проучванията сравняват жени, които досега не са лекувани с антиостеопорозни медикаменти – в едното проучване получават золедронат за 3 години, а в другото – алендронат за 5 години. Така, фрактурният риск е по-нисък години след спиране на лечението с бифосфонат и терапевтична пауза може да се обмисли: 1) с цел избягване на рисковете от по-дългото лечение; 2) защото ефектът не изчезва с прекъсване на лечението. Американската лекарска колегия препоръчва лечението с бифосфонати да продължи 5 години, а при високорискови пациенти – и по-дълго. Други организации предлагат да се направи терапевтична ваканция при по-нискорисковите пациенти – например при тези, които не са имали фрактури и нямат фрактура по време на лечението, както и при тези, които надхвърлят Т-скор $-2,5$ SD от остеоденситометрията и той премине в границите на остеопенията. Обаче не е ясно кога точно да се направи тази терапевтична ваканция и колко време да продължи тя.

ДРУГИ АНТИРЕЗОРБТИВНИ МЕДИКАМЕНТИ

Деносуаб, вид биологична терапия, е алтернативното средство на първи избор при започване на лечение при постменопаузална остеопороза. Той е ефективен при намаляване на риска от

вертебрални и невертебрални фрактури, включително и бедрени (свързани с най-голяма смъртност). Той е добра алтернатива при противопоказания или странични ефекти от прилагането на бифосфонати. Хипокалциемията и дефицитът на витамин D трябва да се коригират преди започване на лечението. Страничните ефекти са подобни на тези при бифосфонатите – атипични бедрени фрактури и остеонекроза на челюстта. Те са редки, но сериозни усложнения. За разлика от бифосфонатите, деносуаб спира да действа с прекратяване на лечението, след което има бързо възвръщане до изходно ниво – бърза костна загуба, последвана от значително по-висока честота на вертебралните фрактури сред пациентите, лекувани с деносуаб. За да не се случи това, има два варианта: 1) или деносуаб да не се спира; 2) или да се продължи лечението с алтернативен антирезорбтивен медикамент, например с бифосфонат.

Не е ясно дали атипичните бедрени фрактури зачестяват при по-дългите курсове на лечение с деносуаб. Лекарите трябва да предупреждават пациентите си да не прекъсват лечението с деносуаб рязко, без да последва „опашка“ с друг, подходящ антирезорбтивен медикамент.

Ралоксифен, селективен естрогенен рецепторен модулатор, намалява риска само от вертебрални фрактури. Той не повлиява честотата на невертебралните фрактури и следователно е средство от втора линия. Може да се каже, че той е подходящ при жени с анамнеза за рак на гърдата или висок такъв генетичен риск в семейството, но пък трябва да се отбележи и значителният риск от венозен тромбоемболизъм при продължително лечение, риск, който не е за подценяване.

Хормонозаместителната терапия само с естрогени или с комбинирани средства, съдържащи естрогенна и гестагенна съставка, не се препоръчва като средство за лечение на постменопаузалната остеопороза. Потенциалните вреди многократно надхвърлят ползата от намаления фрактурен риск.

Бел. реф.: Този обзор няма за цел да информира къде е уместно прилагането на подобна терапия, но най-общо казано, тя се прилага при жени с ранна или преждевременна менопауза и то за ограничен период от време!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бифосфонатите остават средствата от първа линия за лечение на постменопаузална остеопороза – те са ефективни в предотвратяването на фрактури; с тях има много голям опит, който е

успокояващ за лекаря; страничните ефекти са общо взето редки и са предвидими; рискът от такива събития може да бъде намален с един по-кратък лечебен курс; цената също не е за пренебрегване – те са широко достъпни, защото са евтини. Сигурно е, че ползата ще надхвърли риска от предписването им при по-възрастни жени, с по-голям абсолютен риск от бъдещи фрактури – с по-нисък изходен Т-скор (под $-2,5SD$) или с анамнеза за остеопорозна фрактура. Лечението при

тези жени може спокойно да продължи 5 години. При жени без клинични данни за остеопороза, без анамнеза за остеопорозни фрактури преди или в хода на лечението, които преминат границата от $-2,5 SD$ в хода на лечението, може да се предпочете по-умерен подход с по-кратък лечебен курс и да се предприеме терапевтична почивка скоро след започване на лечението. Основните характеристики на разгледаните групи медикаменти са представени схематично в табл. 1.

Таблица 1. Предложен терапевтичен план – начална доза на антирезорбтивните медикаменти, чести странични ефекти, противопоказания за приложение

Първо средство на избор при лечение на постменопаузална остеопороза	
Перорални бифосфонати	Интравенозни бифосфонати
Алендронат 70 mg седмично или ризедронат 35 mg седмично, или ибандронат 150 mg месечно	Золедронат 5 mg на всеки 12 месеца за избягване на странични ефекти от ГИТ и за по-добро придържане към терапията
Пречки: – не се прилагат при креатининов клирънс под 30-35 mL/min – изберете денозумаб в тези случаи; – не се прилагат при заболявания на ГИТ или непоносимост от страна на ГИТ – изберете интравенозен бифосфонат в тези случаи; – може да причинят сериозна вреда при пациенти с лоша устна хигиена – проверявайте състоянието на зъбите, преди да започнете лечение; – лекувайте се не повече от 5 години, спрете лечението за 2-3 години и отново направете преценка дали да го продължите след това; – при лошо придържане към терапията – преминете към интравенозен золедронат.	
Лекарствена алтернатива: Денозумаб – 60 mg подкожно на 6 месеца; намалява вертебралните и неverteбралните фрактури; – може да се използва и при креатининов клирънс < 30-35 mL/min; – има висока цена; – потенциални рискове – остеонекроза на челюстта, атипични бедрени фрактури; „ребаунд“ ефект след спиране на терапията със зачестяване специално на вертебралните фрактури; хипокалциемия! Ралоксифен – 60 mg per os на ден – намалява само прешленните фрактури; намалява риска от рак на гърдата при високорискови пациентки; – риск от венозен тромбоемболизъм!	

М. Боянова

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА

Buckley L, Humphrey M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med, 2018, 379:2547-56.

Около 3% от хората над 50 години се лекуват с кортикостероиди (КС). Прешленните фрактури са едни от най-честите усложнения, свързани с това лечение. Те са предотвратими. Единственото условие е да се разпознаят пациентите с повишен риск от КС-индуцирана остеопороза, да се избере най-правилният терапевтичен прозорец – този на най-високия фрактурен риск, и да се прецени с какво лекарство и колко дълго да се лекува или профилактира.

Вертебралните фрактури са най-честият проблем на продължителното лечение с КС. Рискът от такива се повишава след 3 месеца прием на КС и е най-висок 12 месеца по-късно. Оттам идва и включването на КС като рисков фактор в калкулатора FRAX. Рискът се влияе от дозата и от продължителността на КС лечение, от това дали то е непрекъснато, или интермитентно; дали, ако е интермитентно, се прилагат много високи дози КС, например венозно или инхалаторно, или се приемат по-ниски от 7,5 mg преднизон (или еквивалентна доза друг КС), но всеки ден.

Рискът от вертебрална фрактура се удвоява, а този от бедрена се покачва с 50% при пациенти, лекувани с **2,5-7,5 mg преднизолон на ден над 3 месеца**. Фрактурният риск нараства значително при кумулативна доза на преднизолон от 5 g, например при пациенти, лекувани дълго време с 30 mg преднизолон на ден. От друга страна, ако се прилагат интермитентно много високи дози КС, с кумулативна доза до 1 g, фрактурният риск не се покачва значително; малко по-висок е фрактурният риск при непрекъснатото лечение с инхалаторни КС във високи дози ($\geq 1000 \mu\text{g}$ fluticasone или еквивалентна доза друг КС) над 4 години.

Фрактурният риск бързо намалява след спиране на КС лечение – до 6 месеца. Може да се каже, че рискът от фрактури е висок между 3-6-и месец от започване на КС лечение до 3-6-и месец след спирането им. Когато пациентът е приемал КС в миналото или приема КС само от време на време, фрактурният риск е много по-нисък.

Рискови фактори за остеопороза при пациенти, приемащи ГК, са (в допълнение към рисковите фактори, вкл. в калкулатора FRAX): а) прием на

високи дози КС над 7,5 mg преднизон на ден или кумулативна доза над 5 g, лечение в момента или до 3 месеца след спирането му; миопатия или хипогонадизъм, свързани с приема на КС; б) рискови фактори, свързани с подлежащото заболяване – ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, билиарна цироза и др.; в) рискови фактори, повишаващи цялостния риск от остеопороза по принцип – възраст над 55 години, скоро настъпила менопауза, КМП – **T-score < -1,5 SD**; риск от друг вид вторична остеопороза: хипогонадизъм, хипер- и хипопаратиреоидизъм, малнуция/малабсорбция, поднормено телесно тегло – ИТМ < 18,5 kg/m²; минала анамнеза за една/няколко остеопорозни фрактура/и и други. Тук трябва да се спомене, че **при използване на Въпросника FRAX, фрактурният риск се подценява**, ако дозата на приемания КС е много висока (над 30 mg преднизон на ден или кумулативна доза над 5 g за 1 година). Друг недостатък е, че при калкулиране на риска се изисква въвеждане на КМП/T-score на бедро, а много по-съществено е засягането на прешлените.

Оценката на фрактурния риск следва да започне 6 месеца след началото на КС лечение. Ако не е започнато лечение, следващата преоценка на риска с измерване на КМП при продължен прием на кортикостероида е след около 1-3 година.

Спирането на приема на кортикостероида е най-добрият начин пациентът да се предпази от бъдещи фрактури. Оттук произлиза и най-важната препоръка – да се ограничи прилагането на КС само до пациенти, които наистина са показани за такова лечение. Ако то е необходимо, важни са общите профилактични мерки – оптимален прием на калций 1000 mg на ден и витамин D 600-800 IU на ден; ограничаване на алкохолната консумация, спиране на тютюнопушенето, поддържане на нормално телесно тегло, провеждане на подходящи физически упражнения за подобряване на костното здраве.

Кога се налага фармакологично лечение, при кои пациенти, с какъв препарат и за колко време?

Има няколко препоръки за поведение при КС-индуцирана остеопороза. **Фармакологично ле-**

чение в допълнение към приема на калций и витамин D се препоръчва при: **а) всички пациенти, които приемат КС в доза над 2,5 mg преднизон на ден и вече имат една преживяна остеопорозна фрактура;** б) всички пациенти над 40-годишна възраст, които имат по FRAX поне 20%-тен риск от голяма остеопоротична фрактура през следващите 10 години или поне 3% за бедрена фрактура; **в) всички мъже и постменопаузални жени над 50 години, които приемат нефармакологични дози КС и имат измерен T-score на бедро или на прешлени $\leq -2,5$ SD.** Някои организации (Европейската лига срещу ревматизма; Международната остеопорозна организация и Европейската общност на калциралата тъкан) предлагат лечението да се провежда **и при по-висока КМП (T-score над $-2,5$ SD),** без да определят точно каква.

Може да се обсъди лечение при млади хора под 40-годишна възраст с T-скор под -3 SD, приемащи над 7,5 mg преднизон дневно, или при които костната загуба е над 10% годишно. Лечение може да се обсъди и при възрастни над 40-годишна възраст с по-нисък 10-годишен фрактурен риск по FRAX (10-19% за голяма остеопорозна фрактура или от 1 до 2,9% за бедрена фрактура), ако приемат високи ежедневни дози КС над 30 mg на ден преднизон за период над 30 години или са приели над 5 g кумулативна доза КС за една година.

Първо средство на избор при лечение на КС-индуцираната остеопороза са бифосфонатите – те са доказано безопасни, с продължително последствие след спиране на лечението, с много редки странични ефекти, и е нужно да се лекуват 31 пациенти, за да се предотврати една остеопорозна фрактура, свързана с употребата на КС, т.е. те са ефективни и има смисъл да се предписват при вече описаните условия. На второ място е **деносуаб**, който е ефективен и също е одобрен за лечение при пациенти с КС-индуцирана остеопороза, но не е много добра идея да се прилага при пациенти, приемащи имunosупресивна терапия или биологично лечение, поради липсата на опит. Неговият антирезорбтивен ефект трае само по време на лечението, т.е. няма никакво последствие и ефектът му не се запазва, след като лечението се спре. **Терипаратид** е анаболен медикамент, той повишава костното формиране. Продължителността на лечението с него е кратко (около 24 месеца) и задължително трябва да се последва от антирезорбтивен медикамент – бифосфонат или деносуаб, тъй като и неговият ефект изчезва със спиране на лечението. Като последно средство на избор може да се спомене **ралоксифен** (селективен модулатор на естроге-

новия рецептор), който има много странични ефекти – повишена честота на дълбоките венозни тромбози, появата на горещи вълни и др., но в конкретни подбрани случаи може да се окаже подходяща алтернатива.

Преди 40-годишна възраст не може да се дадат ясни насоки за поведение, дори да се подозира КС-индуцирана остеопороза (T-скор под -3 SD в комбинация с хроничен прием на високи дози КС). Няма много проучвания, а и ако се касае за жени, потенциалната опасност да приемат антирезорбтивен медикамент и да забременеят е основната причина почти да не се изписват антиостеопорозни медикаменти преди 40-годишна възраст. Бифосфонатите се натрупват в костта и могат да окажат влияние върху костната система на развиващия се плод, а деносуаб е доказано тератогенен (при опити с животни). Ако все пак се налага, например при жени в репродуктивна възраст с T-score под -3 SD, приемащи високи дози КС (препоръки на Американската колегия по ревматология), лечението с ризедронат или с терипаратид, които са с най-кратък полуживот, изглежда най-безвредната опция.

Продължителността на лечението на ГК-индуцираната остеопороза зависи от цялостния риск на пациента – ако приемът на КС не е продължителен и няма много допълнителни рискови фактори за остеопороза, лечението с бифосфонати може да продължи само докато се приема кортикостероидът. Според Американската колегия по ревматология, ако при пациента има много висок риск за остеопорозни фрактури в бъдеще и той приема КС повече от 5 години, лечението с бифосфонат също следва да продължи повече от 5 години. При умерено повишен риск и прием на КС под 5 години – лечението с бифосфонат е 5 години. При нисък риск лечението с бифосфонат трябва да съвпадне с периода на лечение с КС. Според други организации лечението при всички пациенти с КС-индуцирана остеопороза трябва да продължи само по време на приема на кортикостероидите, без да се разделят пациентите на такива с висок, умерен или нисък цялостен риск от остеопороза. Същите организации обаче препоръчват лечение с антиостеопорозни медикаменти при по-висока КМП. Това е основната разлика.

Естественият ход на костната загуба при прием на КС е различен от този при жени след менопауза и при остеопороза, свързана със старостта. Ефектите им върху костта са строго свързани с периода на лечение; при спиране на КС лечение, рискът рязко намалява. Освен това последствията им не са еднакви при всички – скоростта на

костна загуба варира в хода на КС лечение, съществува и дозозависим ефект, така че не при всички те ще станат причина за фрактура. Оттук произтича и логичният извод, че поведението при тези пациенти няма как да е същото, както при постменопаузална остеопороза например, и може би трябва да се използва различен терапевтичен подход. *За сравнение, рискът при постменопаузална остеопороза също не е еднакво висок във времето – най-висок е в годината след доказването ѝ, към 5-6-ата година прогресивно намалява, т.е. фрактурите стават най-често през първите 1-2 години и тогава лечението профилактира най-много фрактури (бел. ред.).*

Един илюстративен случай – жена на 75 години с полимиалгия ревматика, на която скоро е предписан преднизон 20 mg дневно, но след 6 месеца дозата ще бъде намалена на 5 mg дневно, а лечението вероятно ще продължи 2 години, като преди да се спре дозата постепенно ще бъде намалена до 2,5 mg на ден. КМП, измерена на бедрената шийка, е -1,2 SD. Нивото на 25ОН витамин D е 74 nmol/l. Какво бихме препоръчали, за да запазим жената от ГК-индуцирана остеопороза?

При изчисление на риска от бъдеща остеопорозна фрактура, трябва да се отбележи, че във Въпросника FRAX се имат предвид дози 2,5-7,5 mg на ден преднизон или еквивалентна доза друг кортикостероид. **Когато дневната доза на КС е по-висока, рискът от голяма остеопорозна**

фрактура се увеличава с 15%, а за бедрена фрактура – с 20%. Така, според калкулатора на риска FRAX нейният риск за голяма остеопорозна фрактура през следващите 10 години надхвърля 20% и на жената се препоръчва лечение с алендронат 70 mg седмично per os. Лечението следва да продължи около 5 години, ако пациентката продължава да приема КС за този период, макар и в по-ниска доза. При спиране на КС, фрактурният риск може да се преоцени и ако е нисък, лечението с алендронат да се спре. Профилактиката с калций и витамин D следва да продължи. Това са и настоящите препоръки на Американската колегия по ревматология за поведение при КС-индуцирана остеопороза.

М. Боянова

Редакционен коментар:

При жени в репродуктивна възраст, при които се налага лечение с антиостеопорозен медикамент, трябва да се изисква те да подпишат информирано съгласие, че са запознати с рисковете и с нуждата от строга контрацепция за дълъг период от време. Същото се отнася за пациентите с напреднала ХБН (GFR около 30 ml/min), приемащи имunosупресивно или биологично лечение, при които няма друга възможност, освен да се препоръча денозумаб, въпреки липсата на опит.

МОЖЕ ЛИ ДА БЪДЕ ИЗЛЕКУВАНА БОЛЕСТТА НА ГРЕЙВС?

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

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

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

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

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

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

ТИРЕОИДЕКТОМИЯ

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

операцията. Така тиреоидектомията може да излекува хипертиреозидизма, като се създаде ново състояние, налагащо проследяване – хипотиреоидизъм. Тогава възниква следващият въпрос: „Може ли да се извърши субтотална тиреоидектомия, която да завърши с еутиреоидно състояние за пациента?“. В едно проучване сред 415 последователно включени пациенти с ББ се прилага субтотална тиреоидектомия – билатерална субтотална лобектомия (385 пациенти), или процедурата по Dunhill, при която се премахват изцяло единият лоб, истмусът и частично – контралатералният лоб (57 пациенти). След 6-годишно проследяване 29% от пациентите са имали персистиращо заболяване или рецидив на хипертиреозидизма. Хипотиреоидизъм настъпил при 50% от пациентите. Само 19% били трайно еутиреоидни след операцията и този процент не е зависил от големината на тиреоидния остатък. Така отпада схващането, възприемано в миналото, да се изчислява каква да е големината на тиреоидния остатък, съобразно титъра на ТРО антителата – 3 cm³ при нисък титър, 5 cm³ при висок титър на ТРО антителата (тъй като високият титър повишава риска от хипотиреоидизъм). В проучването средното тегло на тиреоидния остатък е било около 5,1 g. Тъй като на повечето пациенти от проучването е извършена билатерална лобектомия, при която се оставят 4-5 g тъкан, заключенията за *процент на постигналите еутиреоидизъм следва да се тълкуват за този вид операция*. И така, субтоталната тиреоидектомия не е добра възможност при лечението на ББ, защото честотата на рецидивите е голяма, а на постоперативния еутиреоидизъм – ниска.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ

В препоръките на Американската тиреоидна асоциация се подчертава, че целта на радиойодтерапията е да се контролира хипертиреозидизмът, като се предизвика хипотиреоидно състояние, точно както и в случаите на тиреоидектомия. Радиойодтерапията е много ефективна, стига да се приложи достатъчно количество I¹³¹. Има два прости подхода: 1) да се приложи фиксирана доза I¹³¹ – еднаква за всички; 2) да се изчисли дозата според обема на щитовидната жлеза и % на радиойодкаптация при сцинтиграфията. **Няма формула за изчисление на дозата I¹³¹, при която да може да се гарантира трайно еутиреоидно състояние след това.** Така, повечето центрове просто прилагат фиксирани дози I¹³¹ (примерно 185, 370 или 555 MBq).

В едно скорошно проучване е приложена аблативна доза радиоактивен йод (400 MBq) на 576 пациенти с ББ и те са проследени 1 година по-късно (*обичайното време, което се изчаква след процедурата, за да се заключи дали е била успешна*). След 1 година 17% все още били хипертиреоидни, 77% развили хипотиреоидизъм и 6% били еутиреоидни. По време на 80-месечното проследяване някои пациенти получили втора, а други – и трета лечебна доза радиоактивен йод. Въпреки това 3,2% все още били хипертиреоидни, 86,4% – били с траен хипотиреоидизъм, а 3,3% – еутиреоидни. **Вероятността за персистиращ хипертиреозидизъм след радиойодтерапия е по-голяма, ако: 1) fT₄ при поставяне на диагнозата е много висок; 2) TRAb при поставяне на диагнозата е много висок; 3) ако след радиойодтерапията са прилагани тиреостатици.** След радиойодтерапия честотата на новопоявила се тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО), е 7,3%. **Най-вероятната причина за ТАО е внезапното повишаване титъра на TRAb през първите 6 месеца след радиойодтерапията, което се последва от бавен и постепен спад. 3 години по-късно TRAb са позитивни при 60% от пациентите.**

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

Определението за ремисия на ББ е: „нормални ТСХ, fT₄ и fT₃ повече от 1 година без лечение“.

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

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

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

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

АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

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

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

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

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

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

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

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

ПЪРВИ КУРС С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

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

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

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

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

ВТОРИ КУРС С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

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

ДЪЛГОСРОЧНО ЛЕЧЕНИЕ С АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Съкращения:

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

М. Боянова

ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРАНА ТИРЕОИДНА ДИСФУНКЦИЯ – 2018 ГОД.

Bartalena L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J, 2018, 7:55-66.

КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ (ПРЕПОРЪКИТЕ В РЕЗЮМЕ)

Лечението с амиодарон предизвиква както промени в хормоналните показатели (без да има реална промяна в тиреоидната функция), така и промени във функцията на щитовидната жлеза: амиодарон-индуциран хипотиреозидизъм (АИХ), амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 1 – АИТ 1 (наподобяваща базедовата болест или автономно функциониращи възли) и амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 2 – АИТ 2 (наподобяваща деструктивен тиреоидит). АИХ и АИТ могат да се изявят както при пациенти с напълно здрави щитовидни жлези, така и на патологичен фон – известно аутоимунно заболяване или нодозни промени. Съществуват обаче някои закономерности, които са от полза при поставяне на правилната диагноза – АИХ се изявява по-често при ТРО-позитивни пациенти и е по-чест при жените; АИТ тип 1 е йод-индуциран хипертиреозидизъм, който се развива преди всичко в патологично променени тиреоидни жлези – при наличие на латентна базедова болест или друго аутоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ), или при подлежащи нодозни промени. АИТ тип 2 обикновено се развива при пациенти с нормален ехографски образ на щитовидната жлеза, негативни ТРО антитела, негативни ТАТ и ТРАТ (ТСХ-рецепторни антитела). От значение е кръвотокът при доплер-ехографското изследване – той е намален до липсващ при АИТ 2, а е повишен при АИТ 1. Времето, в което се прави изследването, също е от значение – при поставяне на диагнозата или след като е провеждано вече няколко месеца лечение. АИТ тип 2 като цяло е и по-честото от двете нарушения, протичащи с тиреотоксикоза. Наличието на тиреоидни антитела не е достатъчно, за да се постави автоматично диагноза АИТ 1. Нещо повече, съществуват и смесени форми, комбиниращи АИТ 1 и 2. Ако пациентът обаче няма нито едно позитивно антитяло и ехографски се намира нормална жлеза с потиснат кръвоток, диагнозата

АИТ 2 е много вероятна. При тези пациенти може да има гуша, но не се намират големи възли или промени в структурата на жлезата. След като диагнозата АИТ 2 е поставена, лечението, което се препоръчва, е с кортикостероиди в начална доза 40-60 mg дн. Дозата и продължителността на лечението се определят индивидуално, но най-вече зависят от тежестта на тиреотоксикозата. При леки, субклинични форми решението дали изобщо да се лекува, се взема съобразно подлежащата сърдечно-съдова патология, защото: 1) АИТ 2 често има самоограничаващ се естествен ход; 2) КС допълнително повишават риска от обостряне на повечето сърдечно-съдови заболявания. От друга страна, не съществуват предиктивни фактори, по които да се съди дали АИТ 2 ще се самоограничи спонтанно; нещо повече, бързото възстановяване на еутиреоидно състояние при този контингент пациенти е особено важно, тъй като те имат едно или няколко подлежащи сърдечно-съдови заболявания. В този смисъл рискът от тяхното обостряне на фона на лечението с КС се балансира срещу ползата от постигането на еутиреоидизъм.

Съществуват и смесени/неопределими форми – това са случаите, които представляват клинично предизвикателство както по отношение на диагнозата, така и по отношение на правилното лечение. При тях едновременно има белези на двете заболявания – АИТ 1 и 2, т.е. патогенезата им е смесена. Смесените форми се лекуват с тионамиди. КС могат да се добавят от самото начало или след няколко седмици. За да се подсигури лекарят, той може да заложи на комбинираната терапия с тиреостатик (метизол) и КС (преднизон или друг КС) от самото начало или да започне лечението с метизол, да провери тиреоидната функция след 4-6 седмици и при липсващ отговор да добави и КС. Ако от самото начало се избере комбинирана терапия, тиреоидните показатели се проверяват отново след 2 седмици – тогава тиреостатичните медикаменти още няма да са започнали да действат, но ефектът от прилагания КС ще бъде явен, ако го има.

АИХ не налага спиране на лечението с амиодарон. При явния хипотиреозидизъм лесно се постига еутиреоидизъм със заместително лечение с левотироксин (цел за ТСХ – около горната референтна граница!), а субклиничните форми може да се проследяват без лечение. АИТ 1 и 2 също не налагат спиране на лечението с амиодарон, ако то е показано и най-подходящо за пациента от кардиологична гледна точка. Спирането на лечението с амиодарон обаче, ако е възможно, е най-добрият вариант при всички с АИТ 1. При пациентите с АИТ 2 спирането на лечението с амиодарон определя каква ще бъде следващата стъпка – ако може да бъде спряно, лекарят може да изчака с КС лечение и да проследи тиреоидните показатели след кратък интервал, тъй като спонтанното възстановяване на еутиреоидизъм става по-реалистично. Продължаването на лечението означава малко по-чести рецидиви след постигане на еутиреоидно състояние и насочва лекаря в посока започване на КС лечение. **При всички пациенти с АИТ може да се наложи спешна тиреоидектомия**, особено при тези с АИТ 1. Планова тиреоидектомия се препоръчва при всички пациенти с АИТ 1, по възможност след постигане на еутиреоидизъм.

ВЪВЕДЕНИЕ

Две са последиците от лечението с амиодарон: а) промяна в лабораторните тиреоидни показатели – такава промяна има при всички пациенти, лекувани с амиодарон; б) промяна в тиреоидната функция – АИХ, АИТ 1 и АИТ 2 – такива последствия има само при 15-20% от лекуваните с амиодарон.

Амиодаронът е лекарство за овладяване на надкамерната аритмия – обичайно се приема в доза 200 mg дневно. Поради високото си съдържание на йод (37% от таблетката, като всеки ден от таблетката се отделят по 10% от цялото количество йод) и фармакологичните си свойства – да потиска периферната монодейодиназия на тироксина, Т4, при 15-20% от хората се наблюдават промени в тиреоидната функция – хипотиреозидизъм или тиреотоксикоза. Кое нарушение ще е по-често в даден географски регион зависи до някъде от йодната суплементация. В райони без йоден дефицит по-често са АИХ и АИТ тип 2, а в райони с дефицит – АИТ 1. Както АИХ, така и АИТ могат да се развият рано или късно след започване на лечението с амиодарон, при напълно здрава щитовидна жлеза или при пациенти с известно/латентно тиреоидно заболяване. Установени са обаче някои закономерности. Например АИТ тип 1 се изяснява много по-често при подлежащ автоимунитет или възли и по-често изяснява е рано в хода на лечението с амиодарон; АИТ 2 поч-

ти винаги се изяснява в нормална щитовидна жлеза, обикновено месеци след като е започнало или приключило лечението с амиодарон; АИТ 2 може и да се самоизлекува спонтанно, докато при АИТ 1 това не е възможно. АИТ 2 е и по-честотата от двете форми на амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза, особено през последните 25 години, след въвеждането на повсеместната суплементация с йод.

Няма сигурни предиктивни фактори, които да предскажат изясняването на амиодарон-индуцираната тиреоидна дисфункция. Женският пол и наличието на ТРО антитела са алармиращи, но не и сигурни предиктори. Повечето пациенти, които приемат амиодарон (около 70%), остават еутиреоидни, дори при лечение с 400 mg дн.

КАК СЕ ПРОМЕНЯТ НИВАТА НА ТИРЕОИДНИТЕ ХОРМОНИ?

При всички пациенти, лекувани с амиодарон, се наблюдават ранни (под 3 месеца) и късни (над 3 месеца лечение) промени в хормоналните нива, въпреки че пациентът остава еутиреоиден. Високото съдържание на йод в амиодарона е причина за увеличаване на 24-часовата йодурия до 15 000 µg/24 часа, а на неорганичния йод в плазмата – 40 пъти. Въпреки тези огромни количества ежедневен йоден прием, щитовидната жлеза се адаптира посредством ефекта на Wolff-Chaikoff – потиска се органификацията на йода в щитовидната жлеза и се намалява скоростта на произвеждане на тиреоидни хормони. Оттам следва и повишаването на ТСХ, характерно за началото на лечението. Краткотрайното лечение с амиодарон – 3 месеца по 400 mg дневно, води до намаляване в нивото на FT4 и повишаване на ТСХ. Амиодаронът намалява скоростта на синтез на тироксина, както и вътреклетъчния транспорт на тироксин. По-късно щитовидната жлеза „избягва“ от ефекта на Wolff-Chaikoff, което води до нормализиране на ТСХ и FT4 (табл. 1). Амиодаронът потиска и йодтиронин дейодиназа тип 2 в хипофизата, а оттам потиска вътреклетъчния синтез на трийодтиронин, но това се наблюдава и при продължителен прием на амиодарон и играе по-малка роля в адаптацията на организма, сравнено с ефекта на Wolff-Chaikoff. След първоначално повишаване на ТСХ и спад във FT4, последва повишаване на TT4, FT4 и rT3, а TT3 и FT3 се понижават. Обратният T3 (rT3) се повишава много повече, отколкото спада FT3. Всички тези промени в лабораторните показатели са видими скоро след започването на лечението с амиодарон (първите три месеца) и

персистируют и при продължително лечение (над 3 месеца). След като са изминали 3 месеца от приема на амиодарон, настъпва т.нар. „steady state” – равновесно състояние, при което ТСХ се възвръща към изходното си ниво, вероятно поради повишен синтез на тироксин. Повишената скорост на синтезиране на тироксин е достатъчна, за да се повиши FT3 и да стане ниско-нормално, но вече в референтни граници. При по-продължителен

прием на амиодарон нивото на ТСХ има тенденция да спада към долната половина на нормата. През цялото време FT4, TT4 и rT3 са високо-нормални или дори леко превишаващи горната референтна граница на нормата, докато FT3 остава ниско-нормално. Това е биохимичният профил на всички пациенти, приемащи амиодарон, като промените са отражение на едно адаптивно еутиреоидно състояние.

Таблица 1. Промени в хормоналните показатели при еутиреоидни пациенти, лекувани с амиодарон

	Краткотрайно лечение (под 3 месеца)	Механизъм	Продължително лечение (над 3 месеца)	Механизъм
ТСХ	Повишен	Намален синтез на T4 (ефект на Wolff-Chaikoff); потискане на хипофизната йДЙ тип 2	Нормален	Нормализиране на производството на T4 (избягване от ефекта на Wolff-Chaikoff)
Тироксин (T4), общ тироксин (TT4) и свободен T4 (FT4)	Повишен	Потискане на активността на чернодробната йод-дейодиназа тип 1	Леко повишен/високо-нормално ниво	Потискане на активността на чернодробната йод-дейодиназа тип 1; повишаване на скоростта на синтеза на T4; намален метаболитен клирънс на T4
Общ (TT3) и свободен трийодтиронин (FT3)	Намалени		Леко намален/ниско-нормално ниво	
Обратен T3	Повишен		Повишен	

ТРЯБВА ЛИ ВСИЧКИ ПАЦИЕНТИ С АИХ ДА БЪДАТ ЛЕКУВАНИ С ЛЕВОТИРОКСИН И ТРЯБВА ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА СЕ СПРЕ?

Честотата на АИХ сред пациентите, лекувани с амиодарон, варира според тежестта на хипотиреоидизма – тя е 5%, ако се отчитат само случаите на явен хипотиреоидизъм (ТСХ над 10 mU/L) и около 30%, ако се включат и субклиничните (ТСХ под 10 mU/L). Честотата на субклиничните форми на АИХ е около 25%. Въпреки че АИХ може да настъпи и в напълно здрава щитовидна жлеза, **много по-типично е развитието му на фона на известно аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза (АТЗ), при жени и при живеещите в райони без йоден дефицит. Няма определена дневна или кумулативна доза амиодарон, над която честотата му се повишава.** Клиничната картина на АИХ е същата като при хипотиреоидизъм с друг произход. Тези пациенти обаче имат придружаваща сърдечно-съдова патология. Тежкия хипотиреоидизъм може да повиши склонността на сърдечните камери към животозастрашаващи аритмии (например torsade de pointes). Има едно съобщение за остра бъбречна

недостатъчност, която се подобрява след започване на заместително лечение с левотироксин и спиране на амиодарона. **Диагнозата клинично изявен АИХ се поставя при високо ниво на ТСХ и понижен FT4. Нивата на FT3 са ниски дори при еутиреоидни пациенти, приемащи амиодарон** (вж. по-горе в текста и таблица 1). АИХ се коригира лесно с левотироксин. Не се налага спиране на лечението с амиодарон. Лечението на субклиничните форми може да е ненужно при най-възрастните пациенти. Ако се избере да не се лекува обаче, тиреоидната функция трябва да се проследява през 4-6 седмици, тъй като има риск субклиничният АИХ да премине към клинично изявен. Възможно е и да остане субклиничен. **Ако се започне лечение с левотироксин, целта за ТСХ е да се поддържа около горната референтна граница (горната една трета на нормата) или дори малко над нея (< 10 mU/L) поради придружаващите сърдечно-съдови заболявания.** Това е най-безопасният подход и в случай че лечението с амиодарон се спре. Тогава рискът от предозиране на левотироксина става по-голям. Предозирането на левотироксина би станало причина за обостряне на сърдечно-съдовата патология. **При спиране на амиодарона може да се наложи дозата на левотироксина да**

се намали, а при някои пациенти лечението да се спре. Това са пациенти, при които щитовидната жлеза изходно е била здрава и **еутиреоидното състояние спонтанно се възстановява до 2-3 месеца след спиране на лечението с амиодарон – наблюдава се при около 50% от случаите на АИХ.** Това може да се очаква с най-голяма вероятност при пациент, при когото лечението с амиодарон е спряно и липсва подлежаща тиреоидна патология.

АИХ по време на бременност е рядка находка, тъй като амиодаронът се предписва при бременни само по изключение, при липса на друга алтернатива. Няма много данни от литературата какво да бъде поведението, но по принцип всеки хипотиреоидизъм по време на бременност е уместно да се лекува с левотироксин.

В табл. 2 е представен алгоритъм за поведение при АИХ.

Таблица 2. Алгоритъм за поведение при амиодарон-индуциран хипотиреоидизъм

Доказан АИХ:
1) с подлежащо АТЗ – започва се лечение с левотироксин – ТСХ да се поддържа около горната референтна граница;
2) с нормална щитовидна жлеза – може ли амиодаронът да се спре?
а) НЕ – започва се лечение с левотироксин
б) ДА – спира се амиодаронът и се преценява тиреоидната функция след 1-2 месеца – ако пациентът е еутиреоиден след 1-2 месеца, само се проследява; ако персистира хипотиреоидизъм, се започва лечение с левотироксин.

Препоръка 1. АИХ не налага спиране на лечението с амиодарон. Лечение с левотироксин е показано във всички случаи на явен хипотиреоидизъм, докато при субклиничния то може да не се провежда (особено ако пациентът е много възрастен), но при чест контрол на тиреоидните хормони поради възможен преход към явен хипотиреоидизъм (1,++).

КОЛКО ПОДТИПА АИТ СЪЩЕСТВУВАТ И КАКВИ СА ДИГНОСТИЧНИТЕ КРИТЕРИИ, КОИТО ГИ РАЗГРАНИЧАВАТ?

АИТ тип 1 е форма на йод-индуциран хипертиреоидизъм, причинен от неконтролируема свръхсекреция на тиреоидни хормони от щитовидната жлеза, работеща автономно. Тази автономно работеща тиреоидна тъкан повишава производството си в резултат от голямото натоварване с йод, съдържащ се в амиодарона. При тези пациенти най-често има подлежащо аутоимунно тиреоидно заболяване като латентна базедова болест или нодозна гуша. АИТ тип 2 е форма на деструктивен тиреоидит, развиващ се в иначе здрава щитовидна жлеза. Съществува и трета, смесена форма, при която се намират белези и на двете основни форми – АИТ тип 1 и 2, като двата патогенетични механизма съществуват едновременно. **АИТ тип 2 е по-честа в районите без йоден дефицит. АИТ тип 2 е и най-честата форма на амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.**

Диагнозата АИТ се поставя при пациент с анамнеза за прием на амиодарон, с лабораторни данни за потиснато ниво на ТСХ и повишени FT4 и FT3. Възможно е съчетанието със „синдром на

ниския Т3” при тежко, нетиреоидно заболяване, особено при тази група пациенти. Тогава FT3 вместо повишено, е нормално. Този сценарий е по-рядко срещан. Нивото на FT3 и FT4 при изява на тиреотоксикозата не могат да се ползват като критерий за разграничаване на АИТ 1 от АИТ 2. Според някои автори FT3 и FT4 са по-високи при АИТ 2, според други е точно обратното. Анти-тиреоидните антитела са високи при АИТ 1 и са негативни при АИТ 2, но наличието им не поставя автоматично диагнозата АИТ тип 1!

Образните изследвания – скintiграфия на щитовидната жлеза и ехография с доплер усилване, могат да помогнат при изясняване на диагнозата, но нито един образен метод не може самостоятелно да я постави. Това донякъде се дължи и на наличието на смесени форми. Времето, в което се прави образното изследване, също е от значение.

Скintiграфията на щитовидната жлеза може да се извърши с няколко радиофармацевтика – ¹³¹I, ¹²³I, ^{99m}TcO₄-, ^{99m}TcO₄ 2-MIBI. В районите с йоден дефицит 24-часовата радиойодкаптация при АИТ 1 може да бъде намалена, нормална или повишена, докато тя е напълно липсваща при пациентите с АИТ 2. **В районите без йоден дефицит обаче 24-часовата радиойодкаптация е потисната при всички пациенти, приемащи амиодарон и не е полезно изследване. В районите без йоден дефицит, АИТ тип 2 е по-чест. Той като цяло е и най-честата форма на АИТ.**

Следователно скintiграфията на щитовидната жлеза има ниска диагностична стойност в районите без йоден дефицит и не може да се използва за разграничаване между АИТ 1 и 2.

Ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза е едно от най-ценните допълнителни изследвания – то е неинвазивно, сравнително лесно за извършване и в опитни ръце предоставя ценна информация, която е от съществено значение при разграничаването между АИТ 1 и 2. **Намирането на намалено кръвоснабдяване с цветен доплер при пациент с повишени нива на тиреоидните хормони насочва към деструктивното естество на тиреотоксикозата и диагнозата АИТ тип 2!**

Диагнозата АИТ 2 се поставя при липса на гуша, намалена/липсваща радиойодкаптация (в районите с йоден дефицит), липса на повишено кръвоснабдяване на щитовидната жлеза при изследването с доплер, негативни тиреоидни антитела (ТАТ, ТРО-антитела и ТСХ-рецепторни антитела). В някои случаи може да е налице малка гуша. В табл. 3 са представени основните отправни точки за изграждането на диференциалната диагноза на АИТ.

Таблица 3. Диференциална диагноза на АИТ

	АИТ тип 1	АИТ тип 2
Подлежащо тиреоидно заболяване	Да	Обикновено не*
Цветна доплер-сонография	Повишено кръвоснабдяване	Липсва повишено кръвоснабдяване
Сцинтиграфия	Потисната/нормална/повишена**	Потисната радиойодкаптация
Тиреоидни антитела	Налични при подлежащо АТЗ	Негативни
Начало на тиреотоксикозата след започване на лечението с амиодарон	Скоро след началото (до 3 месеца)	Късно (средно след 30 месеца)
Спонтанна ремисия	Не е възможна	Възможна е
Последващ хипотиреоидизъм	Не	Възможен е
Лечение	Антитиреоидни медикаменти***	Перорални КС
Последваща нужда от радикално лечение	Като цяло да	Не

*може да е налична малка гуша

** в районите без йоден дефицит радиойодкаптацията винаги е намалена

АИТ ВИНАГИ ЛИ Е СПЕШНО СЪСТОЯНИЕ?

АИТ може да бъде опасна клинична ситуация, тъй като се развива при пациенти с подлежащи сърдечно-съдови заболявания. Изявата на АИТ при такъв пациент повишава риска от смъртен изход, особено ако пациентът е по-възрастен и е с нарушена левокамерна функция. Повечето пациенти с АИТ всъщност попадат в тази високорискова група. Затова е особено важно възстановяването на еутиреоидното състояние да стане възможно най-бързо. **В отделни случаи еутиреоидното състояние трябва да се възстанови по спешност, с провеждане на тотална тиреоидектомия.** Тези клинични ситуации са редки. Те са свързани с изключително висок риск както за пациента, така и за лекаря, който е изправен пред сложна клинична ситуация.

Всъщност всички пациенти с АИТ трябва да се разглеждат като евентуални кандидати за спешна тиреоидектомия. Предвестник на тиреотоксикозата може да бъде необичайната чувствителност към варфарин, следствие от повишеното разграждане на витамин-зависимите коагулационни фактори. Тиреотоксикозата може да преципитира

сърдечно-съдова дисфункция дори при асимптомни пациенти. Всички пациенти с големи структурни нарушения в сърцето – преживели инфаркт, с вентрикуларна аритмия или с вродени аномалии, трябва да се разглеждат като високорискова група, при която може да се наложи спешна тиреоидектомия. При тях това е най-правилното решение, тъй като спешната тиреоидектомия може да се окаже определяща за изхода. Решението за провеждане на спешна тиреоидектомия трябва да се вземе от мултидисциплинарен екип, включващ ендокринолог, кардиолог, хирург и анестезиолог. Определянето на баланса полза-риск е трудно и насочването на пациент с едно или няколко сърдечно-съдови заболявания към спешна тиреоидектомия е отговорно решение. Задължително е тя да се извърши от опитен хирург с насоченост към хирургията на щитовидната жлеза!

КОГА ДА СЕ ОБМИСЛИ СПАСИТЕЛНА ТИРЕОИДЕКТОМИЯ?

А) Пациенти с нарушение в сърдечната функция – при намалена фракция на изтласкване на лява камера. АИТ и левокамерната систолна дис-

функция са два независими рискови фактори за по-висока заболяемост и смъртност. **Смъртността при комбинация от АИТ и намалена фракция на изтласкване на лявата камера достига 30-50%! Бавното възстановяване на еутиреоидизъм при тези пациенти би било неприемливо в ситуация на тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване, което може да се обостри допълнително на фона на продължително неконтролирана тиреотоксикоза.**

Б) Пациенти с тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване, най-вече с малигнена аритмия или аритмогенна деснокамерна дисплазия (генетично заболяване).

Спешната тиреоидектомия може да подобри сърдечно-съдовата функция до 2 месеца. Тя трябва да се обсъжда при пациенти с тежка левокамерна систолна дисфункция, защото има данни, че така може да се намали смъртността при тези пациенти. Подготовката за тиреоидектомия може да включва **плазмафереза** – тя е ефективна в премахването на циркулиращите тиреоидни хормони, но за кратко, след което последва екзацербация на тиреотоксикозата; за това тя не се прилага рутинно и има малка полза от нея в ежедневието, при неспешни ситуации. Тя обаче може да е от полза при подготовка на пациента за спешна тиреоидектомия. Към плазмафереза се пристъпва и при липса на отговор към медикаментозно лечение и нужда от бърз ефект.

Препоръка 2. Пациентите с АИТ трябва да се разглеждат като потенциално рискови пациенти, при които може да се наложи спешно лечение във всеки един момент, особено при най-възрастните и/или ако е налице тежка левокамерна систолна дисфункция (1,+++).

Препоръка 3. Тоталната тиреоидектомия трябва да се извърши без отлагане при всички пациенти с АИТ, които имат нарушение в сърдечната функция или тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване. Тотална тиреоидектомия се препоръчва и при всички пациенти, при които се отчита слаб или липсващ отговор на тиреотоксикозата от започнатото медикаментозно лечение. Това решение се взема от мултидисциплинарен екип (1,++).

МОЖЕ ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА БЪДЕ ПРОДЪЛЖЕНО ПРИ НЯКОИ ПАЦИЕНТИ С АИТ?

Не съществува консенсус по въпроса дали трябва задължително да се спре лечението с амиодарон при пациентите с АИТ. Няма и достатъчно

доказателства по темата. Решението се взема от кардиолога, съвместно с проследяващия ендокринолог. Лечението с амиодарон най-често се продължава при: а) всички критично болни пациенти с животозастрашаващи сърдечно-съдови заболявания, отговарящи на лечението с амиодарон; б) всички пациенти с АИТ тип 2, при които лечението с амиодарон е показано, поради това че **АИТ тип 2 често се самоограничава спонтанно** (и контролът му е по-лесен дори при продължаване на лечението с амиодарон). В едно рандомизирано клинично проучване при 36 пациенти с АИТ тип 2, всички пациенти постигат еутиреоидизъм, независимо че приемът на амиодарон е продължен. Част от пациентите са лекувани с **метимазол плюс преднизон** или **натриев перхлорат** или **преднизон плюс натриев перхлорат**. Еутиреоидизъм се постига след 8-14 седмици лечение, независимо от избраната лекарствена комбинация. Натриев перхлорат може да се добави към лечението само в началото, за не повече от няколко седмици. В друго проучване при 50 пациенти с АИТ 2, при които приемът на амиодарон също е продължен, е регистриран рецидив на тиреотоксикозата години по-късно само при трима. В друго проучване се съобщава точно обратното – продължаването на приема на амиодарон води до чести рецидиви на АИТ 2 и трудно постигане на стабилно еутиреоидно състояние, с което се удължава периодът на ненужно излагане на повишени нива на тиреоидни хормони на пациент с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. Ако пациентът има леко ССЗ или то е стабилно и добре контролирано, амиодаронът може да се спре до постигане на еутиреоидно състояние и при нужда да се възобнови след това.

Не така стои въпросът при АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ – амиодаронът е по-добре да се спре, ако позволява състоянието на пациента от кардиологична гледна точка. Така, решението за спиране на лечението с амиодарон зависи от три неща: 1) това животозастрашаваща аритмия ли е и лечението с амиодарон ефективно ли е; 2) може ли да се приемат рискът от по-продължително излагане на повишени нива на тиреоидните хормони при този пациент и рискът от по-чести рецидиви на тиреотоксикозата; 3) какъв е типът на АИТ – тип 1 (амиодаронът по-добре да се спре) или тип 2 (може да се продължи). Алгоритъмът за поведение при АИТ е представен в табл. 4.

В табл. 5. са представени предимствата и недостатъците от спирането на лечението с амиодарон при пациенти с амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.

Таблица 4. Алгоритъм за поведение при АИТ

Диагноза АИТ а) АИТ тип 1 или смесена/неопределена форма → спиране на лечението с амиодарон, ако е възможно + - лечение с тионамиди +/- натриев перхлорат → постигане на еутиреоидизъм → дефинитивно лечение с планова тотална тиреоидектомия или радиойодаблация; при липса на отговор към тионамидите – добавяне на перорални КС (ако не са дадени от самото начало) и след постигане на еутиреоидизъм → дефинитивно лечение с тотална тиреоидектомия или радиойодаблация; б) АИТ тип 2 → лечението с амиодарон може да бъде продължено → лечение с перорални КС → постигане на ремисия → спиране на КС и проследяване; - спешна тиреоидектомия (при подбрани случаи) може да се наложи при всички случаи на АИТ още след поставяне на диагнозата, като първоначално лечебно средство!

Таблица 5. Предимства и недостатъци от спирането на лечението с амиодарон при пациенти с АИТ

Недостатъци	Предимства
Амиодаронът е ефективно лекарство за контрол на живото-застрашаващи аритмии	Амиодаронът и неговите метаболити имат дълъг плазмен полуживот, следователно след спирането му няма да последва незабавно обостряне на сърдечната симптоматика
Спирането на амиодарона лишава от неговите протективни свойства спрямо сърцето: антагонистичен ефект върху бета-адренергичните рецептори; потискане на дейодинацията на T4; блокиране на свързването на T3 с рецепторите	Спирането на амиодарона значително повишава шанса за бързо овладяване на тиреотоксикозата и постигане на еутиреоидизъм, както и насочване на пациента за планово дефинитивно лечение на по-ранен етап (особено това се отнася за радиойодаблацията)
Амиодаронът и неговите метаболити имат дълъг плазмен полуживот, следователно спирането му не носи непосредствена полза, поне в краткосрочен план	Продължаването на лечението с амиодарон при АИТ 2 е свързано с по-забавено постигане на еутиреоидно състояние и по-голям риск от рецидив на тиреотоксикозата след време

Препоръка 4. Предлага се приемът на амиодарон да се продължи при живото-застрашаващи аритмии и при критично болни пациенти с лоша прогноза. При пациенти с АИТ тип 2 и неживото-застрашаваща аритмия лекарството може да се продължи, но това е свързано с по-отложено постигане на трайно еутиреоидно състояние и по-висок риск от рецидив на тиреотоксикозата след време. Решението дали да се спре или да се продължи лечението с амиодарон се взема от двама специалисти – кардиолог и ендокринолог (2,++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО НА АИТ ТИП 1?

АИТ тип 1 се лекува с тиреостатици (карбимазол, метимазол или пропилтиоурацил). В някои по-специални случаи „спасителната“ тиреоидектомия е първи метод на избор (вж. табл. 4 – Алгоритъм за поведение при АИТ).

„Препълнената“ с йод щитовидна жлеза е по-нечувствителна към лечението с тионамиди, така че са нужни по-високи начални дози (например 40-60 mg/ден метизол или еквивалентна доза пропицил) за по-дълъг от обичайния период преди титриране на дозата. Това очевидно не е идеална ситуация за пациент със сърдечни пробле-

ми, чийто хипертиреоидизъм трябва да бъде овладян бързо. За да се повиши чувствителността на щитовидната жлеза към лечението с тиреостатици и за да се постигне по-бърз отговор към лечението, може в самото начало да се проведе и кратък курс с натриев перхлорат, успоредно с тионамидите. Той намалява поемането на йода от щитовидната жлеза. Натриевият перхлорат има много странични ефекти, най-вече върху бъбреците и костния мозък. Затова се използват много ниски дози, **максимално до 1 g/ден за не повече от 4-6 седмици!**

Натриевият перхлорат е наличен под формата на разтвор (Irenat®) – 21 капки на ден per os доставят около 300 mg перхлорат. Лечението с тиреостатици продължава до постигане на еутиреоидно състояние. При пациентите с АИТ 2 обичайно се препоръчва планово дефинитивно лечение – тотална тиреоидектомия или радиойодаблация. Така, при необходимост от възобновяване на лечението с амиодарон, то ще е възможно без добавен риск от нов епизод на тиреотоксикоза. Ако приемът на амиодарон може да бъде преустановен за поне 6-12 месеца, това позволява вместо тиреоидектомия да се извърши радиойодаблация. Преди да се насочи пациентът, трябва

ва да се изследва 24-часова йодурия (трябва да не е повишена) и да се проведе диагностична сцинтиграфия на щитовидната жлеза, показваща нормална радиоудкапация (индиректен белег за липсата на контаминация с йод). Ако тези условия не са изпълнени или амиодаронът е продължен, по-подходящо е хирургичното лечение.

Няма достатъчно литературни данни колко време ще бъде нужно за постигане на еутиреоидно състояние след започване на лечението с тиреостатици при АИТ 1. Липсват предиктивни фактори, по които да се определи лесно ли ще се постигне то и след колко време. При липса на данни за съпътстващ деструктивен тиреоидит (съмнение за смесена форма), лечение с КС не се препоръчва.

Препоръка 5. Повечето случаи на АИТ 1 се лекуват с тиреостатици. Тъй като обогатената с йод щитовидна жлеза е резистентна на тиреостатиците, се препоръчва кратък курс с натриев перхлорат за не повече от 4-6 седмици в доза, която не бива да надвишава 1g/ден, с цел получаване на по-бърз отговор към тиреостатичното лечение (1,+++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО ПРИ АИТ ТИП 2?

АИТ тип 2 може да протече със спонтанно нормализиране на тиреоидната функция, като резултат от естествения ход на тиреоидита, **или да се изяви само с лека тиреотоксикоза**. В някои случаи тя е клинично изявена и налага медикаментозно лечение. **Лечението може да започне с преднизон 30 mg/ден (6 табл. дн.)** или комбинация от преднизон 30 mg/ден и метимазол 30 mg/ден (6 табл. преднизон и 6 табл. метимазол) за 4-6 седмици, с последващо намаляване на дозата на двата медикамента. Само едно рандомизирано клинично проучване е сравнило различните подходи в лечението на АИТ тип 2 – проследени са 36 пациенти, като всички са продължили да приемат амиодарон и са лекувани първоначално с метимазол 30 mg/ден. Към тази терапия е прибавена при една част от тях само преднизон 30 mg/ден, при други – само натриев перхлорат (500 mg два пъти дневно), а трета група е лекувана с комбинация от трите – метизол, преднизон и натриев перхлорат. Лечението с преднизон е довело до еутиреоидизъм при 100% от лекуваните.

В едно ретроспективно проучване **след 6-седмично лечение** с метизол само 15% от пациентите с АИТ 2 (от общо 42 болни) постигат еутиреоидизъм, сравнено със 76% от лекуваните само с преднизон.

Лечението на АИТ 2 може да започне с prednisone 30 mg/ден (или еквивалентна доза на друг КС). Дозата се титрира постепенно въз основа на клиничните и/или лабораторните данни за еутиреоидизъм.

При тежка тиреотоксикоза, дължаща се на АИТ тип 2, е нужно по-продължително лечение с по-високи дози КС. Също както при пациентите с АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ, при АИТ тип 2 може да се обсъжда провеждането на „спасителна“ тиреоидектомия в избрани случаи.

Препоръка 6. Препоръчва се при пациенти с АИТ тип 2 с умерено тежка или тежка тиреотоксикоза да се започне лечение с перорални КС. Решението да се лекуват леките и субклиничните форми зависи от подлежащите сърдечно-съдови заболявания и се съобразява с проследяващия кардиолог (1,+++).

Препоръка 7. В отделни случаи АИТ 2 може да се изяви като спешно състояние и в тези случаи може да се обсъди „спасителна“ тиреоидектомия, както при АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ (2,++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО НА СМЕСЕНИТЕ/НЕОПРЕДЕЛЕНИТЕ ФОРМИ НА АИТ?

При смесените форми се препокриват и двата патогенетични механизма – на повишена автономна тиреоидна секреция (АИТ 1) и на деструктивен тиреоидит (АИТ 2). **Много малко вероятно е пациент с АИТ с нормален ехографски образ на щитовидната жлеза, липсващо кръвоснабдяване и негативни тиреоидни антитела, да има смесена форма. Тук диагнозата почти сигурно е АИТ тип 2! При тези пациенти негативните ТСХ-рецепторни антитела, намаленият кръвоток на жлезата и клиничният преглед позволяват поставянето на диагнозата АИТ 2 и лечение с КС като монотерапия. Времето, нужно за постигане на еутиреоидно състояние, зависи от обема на щитовидната жлеза и тежестта на тиреотоксикозата при изявата ѝ.**

Разграничаването между АИТ тип 1 и смесените форми е по-трудно. Смесената форма на АИТ е диагноза на изключването, при наличие на големи възли в жлезата например. Има два терапевтични подхода при съмнение за смесена форма или ако типът АИТ е несигурен – първият е от самото начало да се започне с комбинирана терапия с тиреостатик и КС; вторият подход е да се започне с тиреостатик (метизол 30 mg/ден) и след 4-6 седмици отново да се проверят тиреоидните хормони – ако липсва отговор, се добавят и

КС. Комбинираното лечение с КС от самото начало може да изложи пациент с придружаващо ССЗ на ненужно лечение с КС. Липсват рандомизирани клинични проучвания, оценяващи коя е най-добрата стратегия при лечението на смесените форми на АИТ. Както при АИТ 1 и тук повечето пациенти са показани за планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние, както и при слаб отговор към комбинираното медикаментозно лечение.

Препоръка 8. Смесените форми на АИТ могат да се лекуват първоначално с тиреостатици и при липсващ ефект до 4-6 седмици да се добави КС. Дали да се даде КС от самото начало, подлежи да бъде изяснено в бъдещи проучвания (2,++).

КАКВА Е РОЛЯТА НА ТИРЕОИДЕКТОМИЯТА И НА РАДИОЙОДАБЛАЦИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА АИТ?

Радиойодаблацията не е подходяща в краткосрочен план, тъй като йодната контаминация, дължащата се на дългия полуживот на амиодарона, прави подхода неефективен. Това лечение може да се обсъжда при пациенти с АИТ 1, и то само след дълъг период без прием на амиодарон.

Тоталната тиреоидектомия, освен при спешни пациенти, може да се обсъди при всички пациенти с АИТ, които трябва да продължат лечението с амиодарон, **особено ако се касае за АИТ 1 или смесена форма**. При АИТ 2 продължаването на амиодарона не е пречка пред постигането на еутиреоидно състояние, но рецидиви на тиреотоксикозата на фона на КС лечение не са изключени. Тоталната тиреоидектомия предоставя възможност за дефинитивно лечение и при пациенти, при които са се изявили странични ефекти от медикаментозното лечение или то не дава резултат.

Препоръка 9. Препоръчва се тотална тиреоидектомия или аблация на щитовидната жлеза, като при другите форми на хипертиреозидизъм (1,+++).

Препоръка 10. По-добре е да се възстанови еутиреоидното състояние, преди да се проведе тотална тиреоидектомия или радиойодаблация, освен когато лечението е спешно (2,++).

Препоръка 11. Не се препоръчва прилагане на rhTSH преди радиойодаблация на щитовидната жлеза при пациенти с АИТ (1,+).

МОЖЕ ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА СЕ ВЪЗСТАНОВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АНАМНЕЗА ЗА АИТ?

На този въпрос още няма точен отговор. Не може да се предскаже каква ще е реакцията на щитовидната жлеза – при част от пациентите ще

има рецидив на АИТ (около 30%), при други ще се развие амиодарон-индуциран хипотиреозидизъм (около 26%), при трети – няма да се провокира промяна в тиреоидната функция. При рецидив на АИТ тя по-често е тип 1. Според други автори около 9% са тези, при които ще има повторно нарушение в тиреоидната функция (хипо- или хипертиреозидизъм) при възобновяване на приема на амиодарон години след първия епизод. Дали тези пациенти подлежат на профилактично медикаментозно лечение преди възобновяване на лечението с амиодарон? С какъв медикамент? Подлежат ли на профилактична тиреоидектомия? Тези въпроси все още нямат категоричен отговор.

М. Боянова

Редакционен коментар

Преди започване на лечението с амиодарон, при всички пациенти трябва да се изследват тиреоидната функция (ТСХ, FT3, FT4) и тиреоидните антитела (ТАТ, ТРО антитела). След три месеца тиреоидните хормони трябва да се изследват отново – техните стойности на третия месец ще бъдат „базата“, с която да се сравнява, ако пациентът се върне по-късно със симптоми на тиреотоксикоза или хипотиреозидизъм [2]. На третия месец щитовидната жлеза вече се е адаптирала към натоварването с йод и това, което ще се регистрира при повечето пациенти, е нормално ТСХ, високо нормален/леко завишен FT4 и ниско нормален/леко понижен FT3 – находка, характеризираща лечението с амиодарон при еутиреоидни пациенти. Пациентът може да се презентира с неочаквано обостряне на подлежащата аритмия, която дълго време е била стабилна на фона на лечението с амиодарон. Това е достатъчно основание за ново изследване на тиреоидните хормони. Винаги при пациентите, приемащи амиодарон, трябва да се изследват всички тиреоидни хормони, а не само ТСХ, поради многостранните ефекти на амиодарона – на нивото на щитовидната жлеза, на периферно ниво (ефект върху тип 1 5'-дейодиназата в черния дроб) и на централно ниво (ефект на ниво хипофиза). Тиреоидните показатели по-нататък следва да се проследяват на всеки няколко месеца. Ако се изследват прекалено рано след започването на приема на амиодарон, в периода от 1-вия до 14-ия ден от лечението, особено при липса на клинично съмнение, това може да стане причина за погрешно интерпретиране на показателите. ТСХ започва да се покачва плавно още от първия ден от лечението с амиодарон, като до 10-ия ден нивото му се е покачило два пъти спрямо изходното, по-късно достигащо до по-високи нива, понякога и до 20 mU/l. Нивото на FT4 започва да се повишава

прогресивно от 4-тия ден. Средно след 1-4 месеца прием на амиодарон, FT4 се е повишил почти два пъти (с 40%) спрямо изходното си ниво от преди лечението. По същото време (средно след 3 месеца) нивото на ТСХ вече се е нормализирало [2]. Това ще бъде и „базата“, която лекарят ще използва при проследяването на своя пациент (табл. 1).

Таблица 1. Ефекти на амиодарона върху тиреоидните функционални тестове при еутиреоидни лица (по [2])

	< 3 месеца	3 месеца
FT4, TT4	↑	↑ (до 40% спрямо изходното ниво преди лечението)
FT3, TT3	↓	↓ / ниско-нормално
Обратен Т3 (rT3)	↑	↑
TSH	↑ (до 20 mU/l)	Нормално

Хипотиреоидизъм на фона на лечение с амиодарон се проявява при 6-13% от пациентите, лекувани с амиодарон, особено в райони без йоден дефицит, при жени, при по-възрастни пациенти и при положителни тиреоидни антитела. За разлика от АИТ, която може да се изяви както след първата таблетката амиодарон, така и години след спиране на лечението, амиодарон-индуцираният хипотиреоидизъм се явява рано в хода на лечението. Необичайно е да се развие след 18-ия месец на прием на амиодарон. Около 40% от пациентите, които развият хипотиреоидизъм, ще бъдат ТРО-антитяло позитивни и при повечето от тях хипотиреоидизмът ще е траен. Обратно, при здрава щитовидна жлеза той по-често е преходен. **При получаване на резултат за ТСХ до 20 mU/L е задължително да се изследват и FT4, както и тиреоидните антитела, ако още не са изследвани. При пациент без симптоми на хипотиреоидизъм и с негативни антитела, при когото се отчитат леко повишен ТСХ (до 20 mU/L) и леко завишен FT4, по-вероятно е това да е все още еутиреоидно състояние на фона на приемания амиодарон, при което не се налага лечение с левотироксин, или да се касае за субклиничен хипотиреоидизъм, при който е достатъчно само проследяване.** При тези пациенти е достатъчно тиреоидните хормони да се проследяват на кратки интервали. Нивото на FT3 не е обективен показател, тъй като то може да бъде понижено при еутиреоидни пациенти или пък да е нормално – при хипотиреоидни. При данни за хипотиреоидизъм (повишено ТСХ, понижено FT4), началната заместителна доза на левотироксин трябва да бъде 25-50 микг дневно, с пови-

шаване на дозата след 4-6 седмици. Целта на лечението освен повлияване на симптомите на хипотиреоидизъм е да се постигне ниво на FT4 около горната референтна граница, каквато е обичайната лабораторна находка при еутиреоидни пациенти, получаващи амиодарон. Нивото на ТСХ трябва да се поддържа около или леко над горната референтна граница на нормата, за да се избягва предозиране. Тиреоидните хормони след това се изследват през 3 месеца [2].

При амиодарон-индуцираната тиреоидна дисфункция дозата на амиодарона и периодът на лечение не могат да се използват като индикатор за по-висок риск за пациента. Както АИХ, така и АИТ могат да се развият рано или късно в хода на лечението, след дългогодишно лечение. Все пак за практиката е полезно да се знае, че АИХ се изявява до 18-ия месец от лечението; че АИТ тип 1 много по-често се явява рано в хода на лечението, а АИТ тип 2 – по-често късно в хода на лечението с амиодарон или дори няколко години, след като то е спряно. АИХ може да е лек, транзиторен, лесно се лекува с левотироксин, а АИТ може да създаде сериозни диагностични и терапевтични затруднения. При трудности в диференциалната диагноза може да се изследва IL-6 – той е силно повишен при АИТ тип 2 (повишен е и при подостър тиреоидит), а е нормален или само леко повишен при АИТ тип 1. Цитотоксичният ефект на амиодарона е дозозависим, затова спирането на приема на амиодарон увеличава шанса за преходност на състоянието при пациентите с АИТ тип 2. Спонтанна ремисия на АИТ тип 2 е възможна и на фона на продължен прием на амиодарон. Ако са засегнати много фоликули, по-късно настъпва хипотиреоидизъм, налагащ заместително лечение с левотироксин. Пациентите с АИТ тип 2 може да нямат типична за тиреотоксикозата симптоматика, а при физикалния преглед да се установи по-чувствителна при палпация щитовидна жлеза и да се обърка с подостър тиреоидит (при който също липсва кръвоснабдяване при доплеровото изследване). Развитието на тиреотоксикозата често е внезапно и непредсказуемо и пациентите трябва да бъдат информирани за това. Т4 токсикозата е най-характерната находка при пациентите с АИТ (ТСХ е потиснат, FT4 – повишен). Тези пациенти по-често са възрастни, с няколко придружаващи заболявания, поради което могат да се намерят биохимични признаци на „синдром на ниския Т3“ [2].

В табл. 2 е предложена схема за поведение при АИТ 1, АИТ 2 и при смесени форми.

Таблица 2. Лечение на АИТ 1 и АИТ 2 – терапевтични схеми (модификация по препоръките на ЕТА, 2018 г. [1, 2, 3]. Кратък тест за доказване на АИТ 2 е прилагането на 20-40 mg Urbason дневно венозно за 4 дена – спадането на FT3 и FT4 с около 30-40% от изходното им ниво на 4-тия ден в хода на теста, потвърждава диагнозата АИТ 2. При лечение на АИТ 1 може да се добави натриев перхлорат, но само при изходно нормална ПКК и запазена бъбречна функция. Добавянето на натриев перхлорат е много полезно за постигане на по-бърз отговор на лечението при тежка тиреотоксикоза и може би е по-безопасната опция пред насочване на пациента за „спасителна“ тиреоидектомия

АИТ 1	Смесена форма	АИТ 2
Метизол 40-60 mg дневно за 4-6 седмици, след което титриране на дозата + натриев перхлорат (Irenat®) 10-20 капки/ден (около 300-400 mg/ден) за 1-2 седмици; поради краткия си полуживот Irenat® се приема 4-6 пъти x 2-4 капки с достатъчно вода и след хранене (виж кратка характеристика на продукта); лекарството постепенно се намалява, преди да се спре.*	1) Вариант 1 – Метизол 20 mg + Преднизолон 20 mg дневно за 4 седмици, с последващо намаляване на дозата на двата медикамента. При значим спад на FT3 и FT4 след 2 седмици лечение – спиране на тиреостатика! 2) Вариант 2 – метизол 40-60 mg дневно за 4-6 седмици – при липсващ отговор след 4-седмично лечение с оптимална доза тиреостатик – добавяне на КС.	Преднизон (или преднизолон) 30-40 mg начална доза (например: 3 табл. сутрин + 3 табл. следобед – 1 месец; после 5 табл. на ден 2 седмици; после 4 табл. дн. 2 седмици; 2 + 1 т. – за 1 месец и т.н до спиране на лечението при трайно еутиреоидно състояние). Може да се започне и с 40-60 mg/ден (например 8 табл. дн. преднизон за 4-6 седмици) при по-тежка тиреотоксикоза. Обратно, при по-леките форми може да се започне и с 20 mg дневна доза. **
Планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние; ако лечението с амиодарон е спряно за повече от 6-12 месеца, може да се проведе и радиойодаблация като алтернатива на тиреоидектомията (при непокътната 24-часова йодурия и нормална радиойодкаптация на щитовидната жлеза).	Обсъждане на планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние	Най-често само проследяване след постигане на еутиреоидно състояние; Поради самоограничаващия се ход, АИТ 2 може да се проследява и без лечение, ако е налице само лека или субклинична тиреотоксикоза. Това е уместно най-вече при пациенти, при които приемът на амиодарон е спрял и спонтанното възстановяване на еутиреоидизъм е по-вероятно.

* Irenat® – липсва опит в България; **Началната доза на тиреостатика и на КС при АИТ тип 1 и тип 2 се определят най-вече от тежестта на тиреотоксикозата, също от големината на жлезата. При АИТ тип 1 поради йодната контаминация са нужни по-високи начални дози тиреостатик за по-дълго време (например 40-60 mg, дн. метизол за 4-6 седмици). Някои автори дори не намаляват дозата, а добавят левотироксин при биохимични данни за хипотиреоидизъм. При АИТ тип 2 началната доза на КС също зависи от тежестта на тиреотоксикозата. Лечебният подход зависи и от опита на ендокринолога (избор на медикамент и начална доза, скорост на титриране на дозата, продължителност на лечението, насочване към оперативно лечение и други)

От препоръките на ЕТА, 2018 г. [1], става ясно, че кандидати за **спасителна тиреоидектомия** ще са най-вече възрастни, тежко болни, полиморбидни пациенти, с декомпенсирано сърдечно-съдово заболяване, със силно намалена фракция на изтласкване на лява камера (т.е. те могат да имат и декомпенсирана сърдечна недостатъчност) или болни с малигнена аритмия, със заболявания, налагащи продължаване на лечението с амиодарон. При такива пациенти, тиреотоксикозата трябва да се овладее незабавно. В реалната клинична практика обаче един такъв пациент ще се сметне за високорисков от гледна точка на всички консултиращи специалисти и операцията, **ако изобщо се пристъпи към такава**, ще се проведе при изключително висок риск, като смъртността от самата спешна тиреоидектомия не е коментирана задъл-

бочено в препоръките на ЕТА. Единствено се подчертава, че тя трябва да се направи от опитен тиреоиден хирург! Цитирани са четири проучвания, съгласно които не са наблюдавани сериозни усложнения след операцията дори при пациенти с умерена до тежка левокамерна дисфункция [1]. Две проучвания в Mayo Clinic отчитат 5,9% [6] и 9% [7] смъртност, значително по-висока от тази при тиреоидектомия по повод базедова болест или нодозна токсична гуша [6]. Като показания за спешна тотална или почти тотална тиреоидектомия авторите от Mayo Clinic посочват: а) пациенти, рефрактерни на лечение, провеждано > 2 седмици; б) бързовлошаваща се тиреотоксикоза; в) бързо влошаване на основното сърдечно-съдово заболяване; г) непоносимост или странични реакции към тиреостатици [6].

От практическа гледна точка най-вероятно кандидатите за такава „спасителна“ тиреоидектомия ще бъдат предимно пациенти с АИТ 1 или със смесена форма, които са и по-редките форми, като честотата им в районите без йоден дефицит е дори по-малка [1, 2], т.е. в България с тези форми ще се сблъскваме по-рядко. Описани са и случаи на затегнато протичаща АИТ тип 2, прерастваща в тиреотоксична буря [3]. Ако попаднем на такъв случай, добре е да имаме практически насоки за конкретни действия. **Предоперативното приложение на КС и бета-блокери може да намали оперативния риск, независимо от типа на АИТ [1]. Добавянето на бета-блокери към лечението с амиодарон може обаче да доведе до брадикардия и сърдечен арест [2]. В този смисъл не всички прийоми, използвани при овладяването на тиреотоксичната буря, могат да се приложат при най-тежките и високорискови пациенти с АИТ, подготвяни за „спасителна тиреоидектомия“.** При диагностициране на АИТ тип 2 отпадат и тиреостатиците, и луговият разтвор като терапевтични опции. Единственото, което остава като последна възможност, е приложението на КС. Малко от познанията ни при овладяване на тиретоксична буря ще влязат в съображение при АИТ. Единствено калкулаторът, използван при подозиране на тиреотоксична буря, може да послужи при подбирането на пациенти, които са кандидати за спешна тиреоидектомия (калкулатор на Burch-Wartofsky) [5], без да е напълно обективен, тъй като много от тях вече ще са налице сърдечна недостатъчност или тахикардия на базата на известна отпреди това сърдечно-съдова болест.

Като цяло по-безопасно би било пациентът да е в еутиреоидно състояние преди операцията. Ако това не е възможно, преди операцията може да се направят една или повече терапевтични плазмаферези (по литературни данни са нужни от 1 до 6 процедури за нормализиране на FT3 и FT4 [3]). Всяка плазмафереза понижава тиреоидните хормони в продължение на 7-10 часа, след което те отново се покачват [3]. Влетите белтъци с прясно замразената плазма доставят и нови свързващи места за тиреоидните хормони. Така, няколко са въпросите, които трябва да се съобразят: **кога да се направи плазмафереза и колко пъти, каква обменна течност да се използва в диализатора, кога да бъде проведена операцията.** Ако се направят две плазмаферези, те трябва да са през средно 7 часа. Така,

след средно две такива процедури, до около 7 часа след последната би бил оптималният период да се извърши и тиреоидектомията. Най-подходящо е обменната течност да е именно прясно замразена плазма, тъй като тя ще коригира и коагулационните нарушения преди предстоящата операция [3].

Преди плазмаферезата трябва да се убедим, че пациентът е хемодинамично стабилен, има нормален общ и йонизиран калций (плазмаферезата може да провокира тетания при пациент с хипокалциемия заради използвания цитрат, когато обменната течност е прясно замразена плазма), липсват значими отклонения в ПКК, INR, APTT и фибриногена. При пациенти с тежка тиреотоксикоза именно тези показатели може да са променени и плазмаферезата се провежда без антикоагулант поради риска от кървене [3]. В тези случаи прясно замразената плазма е предпочитаният колоид за провеждане на плазмаферезата. Премедикацията с хидрокортизон предпазва пациента от алергични реакции към влетия колоид (прясно замразена донорска плазма, албумин) и спомага за намаляване на тиреоидните хормони. След приключване на процедурата се проследява отново фибриноген, следи се за признаци на кървене; проследява се артериалното налягане. При хипотония венозно се влива физиологичен разтвор. След плазмаферезата с подчертан риск от хипотония са пациентите, приемащи ACE инхибитори (добре е те да се спрат 24 часа преди процедурата). Алергичните реакции се купират с венозни кортикостероиди, при анафилактичен шок се пристъпва към приложение на епинефрин. Хипокалциемията и хипомагнезиемията могат да се коригират с венозно приложение на калций и магнезий [4]. Тиреоидните хормони (FT3 и FT4) се проследяват на всеки 4-6 часа, за да се установи рано тенденцията за покачването им [3].

Според препоръките на Американската общност по афереза (2013 год.) тиреоидната буря представлява категория III като индикация за терапевтична плазмафереза поради липсата на достатъчно доказателства [3]. По същия начин стои въпросът и за приложението ѝ при подготовка за спешна тиреоидектомия. Както решението да се извърши плазмафереза, така и решението да се пристъпи към тиреоидектомия по спешност при пациент с тежка тиреотоксикоза трябва да се вземе от мултидисциплинарен екип, след задълбочено съпоставяне на ползите и рисковете за пациента. Тези въпроси не са разгледа-

ни достатъчно подробно в препоръките на ЕТА, 2018 год., но будят размишления у много лекари по света. След оповестяване на тези препоръки, само за 1 година са публикувани десетки клинични случаи, 5 от които само в едно списание (*Journal of the Endocrine Society*) – случаи, свързани с прилагането на плазмафереза или „спасителна“ тиреоидектомия при пациенти с тиреоидни заболявания.

Библиография

1. Bartalena L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*, 2018, 7:55-66.
2. Loh, K. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J*, 2000;76:133-140.
3. Zhu L, et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinology, Diabetes Metab*. 2016, doi: 10.1530/EDM-16-0039.
4. Stieglitz, E Plasmapheresis. Medscape. Updated: Dec 04, 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1895577-overview> (Accessed: 26 Dec., 2019).
1. Burch-Wartofsky Point Scale (BWPS) for Thyrotoxicosis. Available at: <https://www.mdcalc.com/burch-wartofsky-point-scale-bwps-thyrotoxicosis>. (Accessed: 26 Dec., 2019).
2. Kotwal A, et al. Thyroidectomy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc*. 2018 Nov 1; 2(11):1226-1235. doi: 10.1210/js.2018-00259.
3. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004;28(11):1083-1087.

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ ПРИ ГИНЕКОМАСТИЯ

Kanakis GA, et al. EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management. *Andrology*, 2019, 1-16; doi: 10.1111/andr.12636

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезния епител на гърдите при мъже. Тя е често състояние. Честотата ѝ зависи от използваното определение и от възрастовата група, но е в порядъка между 32 и 65%. Гинекомастията е често явление в периода на новороденото и през пубертета. В тези случаи тя обичайно е напълно доброкачествено и преходно състояние. При зрелия индивид честотата ѝ е най-голяма в периода на старостта. При 45-50% от мъжете с гинекомастия може да се открие подлежащо заболяване или състояние, което да я причинява. Пациентите с гинекомастия трябва да бъдат изследвани по няколко причини: 1) да се отхвърлят рак на гърдата или други заболявания, проявяващи се с подутина в тази област; 2) след като се установи, че се касае за гинекомастия, да се идентифицират причините за нея, например обратими причини като злоупотреба с хормони (допинг). Оценката на пациент с гинекомастия започва със снемането на щателна анамнеза, последвана от физикален статус, включващ гърдите и гениталиите; задължително се прави ултразвуково изследване на тестисите. Правят се разширени лабораторни изследвания, включващи общ и свободен тестостерон, естрадиол, секс-хормон свързващ глобулин (SHBG), лутеинизиращ хормон (ЛХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ), ТСХ, пролактин, човешки хорионгонадотропин (чХГТ), алфа-фетопротейн, оценка на чернодробната и бъбречната функция (чернодробни ензими, креатинин, урея). Там, където клиничните резултати са съмнителни, се провежда и образно изследване на млечните жлези. Суспектните за малигненост лезии се биопсират. В случай че се установи подлежаща причина, обясняваща гинекомастията, се провежда лечение и лекарят само наблюдава активно дали ще настъпи обратно развитие на гинекомастията. Ако се установи злоупотреба със забранена субстанция или прием на лекарства, причиняващи гинекомастия, след спиране на употребата им също се препоръчва наблюдение и изчакване. Заместително лечение с тестостеронові препарати трябва да се предлага само при дока-

зан хипогонадизъм. Лечението със селективни модулатори на естрогеновия рецептор (SERMs), ароматазни инхибитори и андрогени, които не се подлагат на ароматизация, в общия случай не е обосновано! При пациенти с гинекомастия, известна от години, средство на избор е хирургичното лечение.

ПРЕПОРЪКИ И СТАНОВИЩА В РЕЗЮМЕ НА ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО АНДРОЛОГИЯ

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезистия епител на гърдите при мъже.

При новородените тя е често срещана и обичайно преминава спонтанно през първата година от живота.

Гинекомастията се среща при 50% от момчетата в средата на пубертета. При над 90% от тези случаи тя изчезва спонтанно в рамките на 24 месеца.

Честотата на гинекомастията нараства с напредване на възрастта – при старите хора тя е най-честа; дори при правилен диагностичен подход; подлежаща причина, обясняваща гинекомастията, се намира само при 45-50% от случаите.

Ракът на гърдата при мъжете е рядък. Гинекомастията не е преанцероза.

При изява на гинекомастия при възрастния мъж трябва винаги да се търси подлежаща причина. Дори когато причината изглежда очевидна, например прием на определени медикаменти, това не бива да става причина за приключване на диагностичния протокол. Нерядко се намира и втора причина.

Първо трябва да се изключат липомастия, рак на гърдата и рак на тестисите. Това може да се направи и от общопрактикуващия лекар.

Ако са нужни пълни и по-задълбочени изследвания, това се прави от специалист.

Историята на заболяването трябва да включва: 1) начало и продължителност на гинекомастията; 2) хронология на съзряването и развитието на половите органи; 3) прилагане на вещества или лекарства, за които е известно че водят до гинекомастия.

При физикалния преглед трябва да се търсят белези на хипогонадизъм (недостатъчна вирилизация) и на системни заболявания.

Физикалният преглед на гърдите трябва да обективизира наличието на палпираща се жлезна тъкан; физикалният преглед има за цел да диференцира гинекомастията от псевдогинекомастия – липомастия, и да отхвърли съмнението за рак на гърдата.

Палпацията на тестисите има за цел да установи палпираща се маса или да констатира тестикуларна атрофия.

Ултразвуковото изследване на тестисите е задължително, тъй като с палпация биха се пропуснали някои тестикуларни тумори.

Лабораторните изследвания включват: общ тестостерон, естрадиол, SHBG, ЛХ, ФСХ, ТСХ, пролактин, чХГТ, алфа-фетопротеин, маркери на чернодробната и бъбречната функция.

Образните изследвания на млечните жлези са от помощ, когато само с физикален преглед не може да се направи заключение.

Ако лекарят има съмнение за рак на гърдата, се препоръчва биопсия на формацията.

Когато се установи причина за гинекомастията, тя се лекува; ако причината са медикаменти или злоупотреба с вещества, приемът им се спира, след което се изчаква спонтанно обратно развитие на гинекомастията.

Заместително лечение с тестостероновите препарати е показано само при доказан дефицит на тестостерон.

Не се препоръчва рутинното използване на селективни модулатори на естрогеновия рецептор (SERMs), ароматазни инхибитори и андрогени, които не се подлагат на ароматизация за лечение на гинекомастията.

Хирургично лечение се препоръчва само при пациенти с голяма давност на гинекомастията, когато тя не се е повлияла от консервативното лечение или не е преминала спонтанно. Обемът на интервенцията зависи от степента на увеличение на гърдите и от обема на мастната тъкан.

ВЪВЕДЕНИЕ

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезната тъкан на гърдите при мъже. Може да бъде едностранна и двустранна. Почесто е двустранна. Трябва да се разграничи от псевдогинекомастията (липомастия) – увеличена подкожна мастна тъкан без пролиферация на жлезистия епител.

Гинекомастията се среща при 32-65% от мъжката популация. Има три пика – през периода

на новороденото, през пубертета и при мъже на средна и напреднала възраст. При мъж с гинекомастия най-важно е да се изключи рак, например рак на гърдата.

В периода на новороденото гинекомастията се наблюдава при 65-90% от всички момченца. Патогенетичният механизъм, с който се обяснява това много често състояние, е продължаващото действие на хормоните на майката – естрогени, прогестерон и мамотропни пептиди, които са попаднали в циркулацията на плода. Няколко седмици след раждането гинекомастията спонтанно изчезва. В някои случаи гинекомастията при новороденото може да персистира или да се появи повторно през първите няколко месеца от живота, т.нар. минипубертет – състояние на нарушен хормонален баланс с превалиране на естрогените над андрогените. Обяснява се с преходна активация на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, която по-късно ще „заспи“, за да „се събуди“ отново в началото на пубертета. Гинекомастията на новороденото няма никакви неблагоприятни последици, не се свързва с по-нататъшни аномалии на развитието и е доброкачествено преходно състояние, обикновено изчезващо до края на първата година от живота. Затова и членовете на Европейската асоциация по андрология подчертават, че не бива да се провеждат ненужни изследвания на иначе здрави момченца, а те просто трябва да се наблюдават търпеливо.

В периода на пубертета гинекомастията се наблюдава при 22-69% от момчетата. Пикът ѝ е в средата на пубертета (Куманов и сътр., 2007 г.), когато нивата на половите хормони достигат своя връх, а темповете на растеж и развитие са отново големи, както в периода след раждането. Гинекомастията понякога е интермитентна – появява се и изчезва в хода на пубертета. Проведените лабораторни и образни изследвания обикновено не откриват подлежащо заболяване. Смята се, че гинекомастията през пубертета спонтанно изчезва в рамките на 6 месеца, но понякога са нужни 1-2 години. В някои проучвания дори се говори за средна продължителност от 1,9 години, т.е. гинекомастията може да персистира и малко над 2 години, като това става рядко – това са между 2,8% и 10% от случаите.

Гинекомастията обхваща средно 50% (36-57% сред възрастни мъже; 40-55% в аутопсионен материал) от мъжете на средна възраст и значително зачестява с приближаване на старостта. В 50% от тези случаи може да се открие подлежаща причина за гинекомастията. Сред най-честите причини са системни заболявания, прием на медикаменти, затлъстяване, различни ендокрино-

патии, включително дефицит на тестостерон. След като се установи подлежащата причина и тя се премахне, може да настъпи обратно развитие на гинекомастията, но това зависи от давността ѝ. При давност на гинекомастията над 1 година се развиват фиброза и хиалинизация, с което възможността за спонтанното ѝ изчезване рязко намалява, дори ако причиняващото я състояние или медикамент се отстранят.

Ракът на гърдата е рядко заболяване при мъжете. Рискът за поява на такъв през целия живот се изчислява на 0,1%. При мъжете рискови фактори за рак на гърдата са: синдром на Клайнфелтър, анамнеза за лъчелечение в областта на гръдния кош и фамилен анамнез за рак на гърдата, по-точно **мутации в BRCA2 гена**. Важно е да се уточни, че гинекомастията сама по себе си **не е** преканцероза и **не** повишава риска от рак на гърдата.

Така, за разлика от периодите на новороденото и пубертета, през които гинекомастията обичайно е напълно безобидно, преходно състояние, което само се наблюдава, то при възрастните мъже в 50% от случаите се намира причина – подлежащо заболяване или прием на лекарства.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Точният механизъм, водещ до гинекомастия, не е напълно изяснен. Смята се, че основно значение има нарушеният баланс между естрогените и андрогените, като не е задължително те да са извън референтни граници. В млечните жлези има рецептори и за двата хормона – естрогените стимулират пролиферацията, а андрогените потискат растежа и диференциацията на млечната жлеза. Въпреки че концентрацията на циркулиращите естрогени при възрастния мъж не се различава от тази при възрастни жени във фоликуларна фаза на менструалния цикъл, при мъжете гърди по женски тип не се развиват. Когато се открива явен дефицит на тестостерон или ексцес на естрогени, причината е ясна. Възможно е обаче балансът между тях да е нарушен, а самите хормони да попадат в референтни граници. Това е теорията за „относителния“ дефицит на андрогените и „относителния“ превес на естрогените. Естрогеновият и андрогенният рецептор също участват в постигането на този баланс; те модулират биологичния ефект на хормоните, като проявяват различна активност.

Намаленият биологичен ефект на тестостерона може да се дължи на първичен или вторичен хипогонадизъм (нисък серумен тестостерон); в редки случаи причината е нечувствителност към андрогенния рецептор. Преобладаващата част от

андрогените се конвертира до естрогени в тестисите, периферната мастна тъкан и млечната тъкан. **Ароматазната активност се повишава при повишен стимул от ЛХ, при затлъстяване, при употреба на алкохол – всички те са чести причини за гинекомастия.** Съществуват редки синдроми, като синдрома на ароматазния излишък, при който ензимът усилено конвертира андрогените и променя хормоналния баланс в полза на естрогените; възможно е това да засегне целия организъм или да се изяви само локално, в отделни тъкани с променена ароматазна активност, например в млечните жлези.

Повишено количество на естрогените има при повишен синтез от тестисите или надбъбречните жлези, при повишена периферна конверсия на андрогените (повишена ароматазна активност) и при екзогенен внос на естрогени. Тъй като отрицателната обратна връзка в хипоталамо-хипофизотестикуларната ос се осъществява от естрогените, техният излишък довежда до потискане на секрецията на ЛХ, с последващ спад в нивото на тестостерона и поява на вторичен хипогонадизъм. Освен това естрогените повишават нивото на SHBG, което допълнително понижава свободния тестостерон.

Гладуването и рязката загуба на тегло могат да доведат до гинекомастия, свързана с вторичния хипогонадизъм, който често се наблюдава в условия на силен стрес. Репродуктивната функция изисква енергия. Затова хипоталамо-хипофизно-гонадна ос се „самоизключва“ в очакване на по-благоприятни дни. Тежките хронични заболявания правят същото – енергията се съхранява за основните жизнени функции, а репродуктивната не попада сред тях. При хоспитализирани мъже честотата на гинекомастията е голяма. Тя е по-висока и при мъже, възстановяващи се след тежко и продължително боледуване.

ПРИЧИНИ ЗА ГИНЕКОМАСТИЯТА

Физиологични и идиопатични:

- неонатален период;
- пубертет;
- средна и старческа възраст;

Патологични:

- лекарства;
- първичен хипогонадизъм (синдром на Клайнфелтър);
- вторичен/третичен хипогонадизъм;
- хипертиреоидизъм; рядко и при
- хипотиреоидизъм неоплазми:

- а) тестикуларни – с произход от герминативния епител; с произход от лайдиговите клетки; с произход от сертолиевите клетки;
- б) от надбъбречен произход – андроген- или естроген-секретиращи тумори;
 - ектопична продукция на човешки хорионгонадотропин (чХГТ);
 - чернодробни причини, недохранване;
 - бъбречна недостатъчност (намален клирънс на пролактина);
 - редки причини: ензимни дефекти, засягащи синтеза на тестостерон; синдроми на нечувствителност към андрогените; истински хермафродизъм; ексцесивна ароматазна активност извън тестисите;
 - замърсяване на околната среда с ендокринни дисруптори.

За разлика от периодите на новороденото и пубертета, през които гинекомастията обичайно е безобидно, преходно състояние, повече считано за вариант на физиологичното развитие, то в напреднала и старческа възраст гинекомастията се явява симптом и зад нея в 50% от случаите се крие доказуема причина. **В 10% се откриват дори повече от една причина.** Гинекомастията в тази възраст не бива да се отдава прибързано на очевидни причини като прием на медикаменти, имащи такъв описан страничен ефект, тъй като често се намира и втора причина.

Гинекомастия, съчетана с ниско ниво на тестостерона

При **първичен хипогонадизъм**, ниският тестостерон стимулира секрецията на ЛХ от хипофизата. Въпреки това тестостеронът не може да достигне до нормални нива поради дефект в синтеза му на ниво тестиси. Повишаването на ЛХ стимулира и ароматазната активност, така че повече тестостерон се конвертира в естрогени. Сред причините за първичен хипогонадизъм са синдромът на Клайнфелтър, орхит, травма на тестисите, химио- или лъчетерапия; много по-редки са ензимните дефекти, засягащи тестостероновия синтез; редки са и случаите на разстройства в сексуалното развитие (носителство на различен от 46 ХУ кариотипа). **Вторичният хипогонадизъм** се характеризира с намален синтез на тестостерон като резултат от намалената секреция на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH), намалена секреция на ЛХ, или и на двете. Така отслабва инхибиращият ефект на андрогените на нивото на млечната тъкан. Сред причините за вторичен хипогонадизъм са: изолираният хипогонадотропен хипогонадизъм (синдром на

Kallmann), други генетични дефекти (мутация в PROP1 гена); аденоми на хипофизата – например пролактином; също, несекретиращи аденоми, притискащи хипофизната дръжка, които също водят до повишен пролактин; лъчелечение в областта на главата. Злоупотребата с опиоидни вещества също може да индуцира централен хипогонадизъм. **Хиперпролактинемията** не се смята за директна причина на гинекомастията, макар да има данни за наличието на пролактинови рецептори и в млечните жлези на мъжете. Повишеният пролактин потиска секрецията на GnRH от хипоталамуса, водещо до вторичен хипогонадизъм. Причини за хиперпролактинемия при мъжете са: пролактином; аденом на хипофизата, притискащ инфундибулума; други туморни формации, притискащи инфундибулума; намален клирънс на пролактин при бъбречна недостатъчност; лекарствено индуцирана хиперпролактинемия (особено антипсихотиците). При **хронична бъбречна недостатъчност** често се установява хиперпролактинемия, която се дължи на няколко причини: намаления бъбречен клирънс на пролактин, вторичен хипогонадизъм, употреба на медикаменти, повишаващи пролактина (метоклопрамид, метилдопа). При пациенти с ХБН може да се съчетаят първичен с вторичен хипогонадизъм.

Гинекомастия, съчетана с високи нива на андрогените и на естрогените

Хипертиреозидизмът се асоциира с гинекомастия при 40% от мъжете. Подлежащият механизъм е повишената продукция на SHBG (индиректен маркер за биологичната активност на тиреоидните хормони), със съответен спад в свободния тестостерон. Общият тестостерон е нормален или дори повишен. Възможно е гинекомастията да се изяви и при мъже с хипотиреоидизъм. В тези случаи тя се обяснява с повишеното ниво на тиреотропин-освобождаващия хормон (TRH), който стимулира секрецията на пролактин. Два редки синдрома също се асоциират с гинекомастия. **Синдромът на Kennedy** (честота 1:40 000 мъже) се дължи на повишен брой на CAG триплетите в гена, кодиращ андрогенния рецептор. Резултатът е ниска чувствителност на рецептора към андрогените. Лабораторните изследвания показват едновременно повишение на общия тестостерон и на ЛХ. Класическата фенотипна изява включва изразена мускулна атрофия и слабост, мускулни потрепвания; налице са клинични белези на лек андрогенен дефицит, сред които и гинекомастията. Невромускулната симптоматика се явява около 40-50-годишна възраст. Налице е широка фе-

нотипна вариабилност. Синдромът е известен още като X-свързана спинална и булбарна мускулна атрофия. Друг рядък синдром е **синдромът на нечувствителност към андрогените** (честота 1:20 000 мъже). Известни са над 500 мутации, водещи до различни фенотипни изяви. В общия случай става въпрос за намалена чувствителност на андрогенния рецептор. Ако рецепторът изобщо не може да свързва андрогените, това е т.нар. пълна форма, при която генетичният пол е мъжки, но новороденото има фенотипни характеристики на момиче. Изявата на непълните форми зависи много от степента на нечувствителност на рецептора – фенотипно синдромът тогава се представя като хипоспадия, крипторхизъм, непълна вирилизация и други. При този синдром гинекомастията се явява през пубертета, но след това не изчезва спонтанно.

Туморите на тестисите също са пример за комбинация от гинекомастия с високи нива на естрогените и на андрогените. Лайдиговоклетъчните тумори са доброкачествени образувания, които произвеждат големи количества тестостерон (Т) и 17-бета-естрадиол (Е2). Тестостеронът допълнително се подлага на периферна ароматизация в мастната тъкан и става допълнителен източник на естрадиол. Повишено е съотношението свободен естрадиол/тестостерон. Порядко гинекомастия се среща при сертолиевоклетъчните тумори. Те се асоциират с редки синдроми, като комплекса на Carney, Peutz-Jeghers синдром и др. Герминативноклетъчните тумори (тестикуларни или с екстратекуларна локализация), които съдържат компоненти на хориокарцином, произвеждат големи количества чХГТ, който стимулира лайдиговите клетки (поради сходството му с ЛХ) да произвеждат тестостерон. Повишени са едновременно нивата на общия тестостерон и на естрадиола, което се обяснява с усилената периферна ароматизация.

Злоупотребата с анаболни стероиди е честа сред професионалните спортисти. Използваните анаболни вещества в пъти превишават физиологичните концентрации; често андрогенните препарати се комбинират с растежен хормон, глюкокортикоиди, чХГТ. Около 15% от хранителните добавки за спортисти съдържат забранени анаболни вещества, които не са деклариран на етикета. Някои андрогенни препарати като тестостерона и андростендиона могат да се подложат на ароматизация в организма, докато други – дихидротестостеронът и много синтетични андрогени, не се ароматизират. Когато се използват андрогени, които се ароматизират в организма,

гинекомастията е много чест страничен ефект. Нещо повече, повечето „цикли“ с анаболи завършват с приложение на високи дози чХГТ, който да „реактивира“ половата ос, само че по-горе беше споменато, че ЛХ и съответно чХГТ, стимулират и ароматазната активност. Така вече появилата се гинекомастия се влошава. Злоупотребата с анаболни стероиди е сред примерите за гинекомастия, съчетана с високи нива едновременно на тестостерона и на естрадиола в кръвта.

Гинекомастия с високи нива на естрогените

В някои случаи **пациентите с гинекомастия може да имат само високи естрогенови нива**. Това са мъжете, използващи марихуана. Гинекомастията тук вероятно се дължи на хиперпролактинемията и свързания с нея централен хипогонадизъм. Химическата структура на естрадиола и на канабиноидите е сходна, така че това е другото възможно обяснение. По-рядко естрогените могат да бъдат погълнати случайно, например прием на контрацептивни таблетки по погрешка. В околната среда има много източници на естрогени – фитоестрогени и естроген-подобни химикали. Например соевите продукти са богати на фитоестрогени. Те обаче не причиняват гинекомастия при мъжете. **Затлъстяването** също е пример за съчетание между нисък общ тестостерон и високи нива на естрогените. Хипогонадизмът е от централен тип, а високите нива на естрогените се дължат на повишената ароматизация на андрогени в периферната мастна тъкан. Мъжете със затлъстяване имат повишено съотношение естрогени/андрогени. Локално в млечните жлези може да се отложи и мастна тъкан (комбиниране на гинекомастия с псевдогинекомастия). Гинекомастията при пациенти с **цироза на черния дроб** е често явление. Механизмите, които стоят зад нея са: повишено ниво на SHBG, понижен свободен серумен тестостерон, повишена чернодробна ароматизация на тестостерона в естрогени, лечението със спиронолактон и други медикаменти с антиандрогенни свойства. При мъжете, злоупотребяващи с **алкохол**, се намира първичен хипогонадизъм. Етанолът е добре известен токсин за лайдиговите клетки. При развитие на алкохолна чернодробна болест към първичния хипогонадизъм се наслагват и механизмите, изброени по-горе.

Други причини за гинекомастия

Друга честа причина за гинекомастия са **лекарствата (табл. 3)**. Някои лекарства имат естрогеноподобни качества, други възпрепятстват синтеза на тестостерон. Например при лечението

на простатния карцином се извършва „медикаментозна кастрация“, като се прилагат високи дози агонисти на гонадотропин-освобождаващия хормон (при нарушаване на пулсативното му подаване ефектът му върху половата ос е потискащ); използват се също антиандрогени; понякога и билатерална орхидектомия. Така мъжете, лекувани за **рак на простатата**, често имат гинекомастия. В систематичен обзор лекарствата, причиняващи гинекомастия, са разделени в три категории: лекарства, за които е доказана причинно-следствена връзка (А), лекарства с много вероятно наличие на такава връзка (Б) и лекарства, които слабо се асоциират с гинекомастия (В). За някои лекарства асоциацията е добре известна – като например спиронолактон, но механизмът, по който се стига до гинекомастия, не е ясен. В табл. 4 са изброени лекарствата, асоциирани с гинекомастия.

При **гладуване или тежко заболяване** се развива вторичен хипогонадизъм. Нивото на естрогените не се променя значимо, тъй като надбъбречната жлеза продължава да синтезира прекурсори и на двата полови стероида и поддържа баланса между андрогени и естрогени. След захранване обаче настъпва реактивация на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, нещо като случващото се преди пубертета. Това е така нар. синдром на захранването („**re-feeding**“ синдром).

Таблица 1. Причини за гинекомастия при възрастни мъже

Причина за гинекомастията	Честота (в %)
Неясна причина	57%
Лекарства	17%
Първичен хипогонадизъм	9%
Вторичен хипогонадизъм	5%
Комбиниран (първичен с вторичен) хипогонадизъм	1,2%
Синдром на Klinefelter	1,2%
Хипертиреоидизъм	2%
Хиперпролактинемия	1%
Чернодробна недостатъчност	5%
Хронична бъбречна недостатъчност	0,2%
Болест на Кушинг	0,2%
Тумор на тестисите	1%
Рак на гърдите	0,4%
Синдром на Kennedy	0,2%

Злокачествените тумори на надбъбречните жлези (много редки, 0,5-2,0 на 1 млн. население) понякога произвеждат едновременно големи количества андрогени и естрогени. Андрогените допълнително се ароматизират до

естрогени. Когато пациентът потърси лекарска помощ, съобщава, че гинекомастията се е появила отскоро и е бързопрогресираща.

В табл. 1 са представени причините за гинекомастия с тяхната честота (данните са по Mieritz et al. и са резултат от проучване при 786 възрастни мъже с гинекомастия, които не са злоупотребявали със забранени вещества).

В табл. 2 са представени схематично причините за гинекомастия със съответните нива на тестостерона и естрогените.

Таблица 2. Лабораторни находки при различните причини за гинекомастия

Гинекомастия	Причини	Бележки
С ниски нива на андрогените	Първичен и вторичен хипогонадизъм, хиперпролактинемия, ХБН, прием на лекарства, действащи като антиандрогени, лечение за рак на простатата	Първичен хипогонадизъм - ↓общ тестостерон, ↑ЛХ и ФСХ
С високи нива на андрогени и на естрогени	Хипертиреоидизъм, Синдром на Kennedy, синдром на нечувствителност към андрогените, тумори на тестисите, злоупотреба с анаболни стероиди, тумори на надбъбречните жлези	При тумор на тестисите, произвеждащ чХГТ – високо нормален тестостерон, потиснати ЛХ и ФСХ
С високи нива на естрогените	Употреба на марихуана, прием на естрогени с храната	

Бел.: понякога ниският общ тестостерон може да се дължи на промени в SHBG; също така, тестостеронът може да е ниско нормален, а естрадиолът – високо нормален, но съотношението естрадиол-тестостерон е променено; референтните стойности са изработени за дадена популация и това, че дадена стойност не е извън референтната граница, не винаги означава че е нормалната за индивида

Дори когато причината за гинекомастията изглежда очевидна, например прием на психотропни медикаменти, водещи до хиперпролактинемия, не бива това да става причина за приключване на диагностичния процес. Най-важното при тези пациенти е да се изключи злокачествено новообразувание. Затова членовете на Европейската академия по андрология приемат, че при възрастни мъже с гинекомастия трябва да се правят обширни лабораторни и образни изследвания. Изключение правят само пациентите, провеждащи лечение за рак на простатата (химическа кастрация), както и злоупотребяващите с анаболи. **В тези случаи също трябва да се изключат неоплазми на тестисите и на млечните жлези, но само с образни изследвания**, тъй ка-

то интерпретирането на лабораторните изследвания на практика е невъзможно!

Таблица 3. Лекарства, асоциирани с гинекомастия (А – много силна асоциация; В – много вероятна асоциация; С – много слаба до липсваща връзка); бел.реф: асоциацията е различна от механизма; може асоциацията да е силна, а механизмът – неизвестен (пример – спиронолактон)

Антиандрогени: flutamide, finasteride, spironolactone (A); Eplerenone (B); ketoconazole (B); лавандулово масло (C)	Антихипертензивни и други: блокери на калциевите канални, амиодарон, АСЕ инхибитори, дигоксин (C)
Антибиотици: isoniazid (C), metronidazole (C)	Наркотични вещества: алкохол (B); амфетамини, хероин, марихуана, метадон (C)
Антиацидни медикаменти: cimetidine (B), ranitidine (B), PPI (B)	Хормони: естрогени (A), кломифен цитрат (A); чХГТ (B), анаболни стероиди (C), RX (C)
Противоракови медикаменти: imatinib, methotrexate, алкализирани агенти (C)	Други: metoclopramide (A), HAART (B), phenytoin (C), theophylline (C)
Психотропни медикаменти: haloperidol (B), diazepam (C).	

Статусът и анамнезата са важна част от първоначалната оценка. Дали гинекомастията се е появила по време на пубертета и персистира през годините или има скорошно начало с бързо нарастване на млечните жлези? Има ли пациентът признаци на хипогонадизъм, еректилна дисфункция, кога е настъпил пубертетът, има ли анамнеза за крипторхизъм в миналото, приема ли някакви лекарства, страда ли от хронично заболяване, злоупотребява ли с алкохол или наркотични вещества? Най-важно е чрез палпация да се установи наличието на палпираща се жлезна тъкан в областта на гърдите, да се изключи съмнението за рак на гърдите и за рак на тестисите; съответно да се направи палпация на тестисите и при нужда – ехография. Физикалният преглед може да разкрие белези на хипогонадизъм, непълна вирилизация или прояви на системно заболяване. Измерват се ръст, тегло, индекс на телесна маса, обиколка на талията, като се търсят както зат-

лъстяване, така и поднормено тегло. Пропорциите на тялото могат да ни ориентират за наличието на евнухоидизъм. Загубата на мускулна маса и намалената мускулна сила, в съчетание с намалена честота на бръсненето подсказват за по-слаба вирилизация. Палпацията на щитовидната жлеза, търсенето на белези на хиперкортизолизъм, на чернодробна и бъбречна недостатъчност също са важна част от прегледа. **Понякога е трудно само с физикалния преглед да се отграничи гинекомастията от псевдогинекомастията, особено при мъжете със затлъстяване, при които двете може да се съчетават. В тези случаи мамографията и ултразвуковото изследване на млечните жлези, са много полезни. Те са достатъчно чувствителни и специфични образни методи, с които може да се разграничи както псевдогинекомастията от истинската гинекомастия, така и да се обективизира наличието на фиброзна тъкан или хиалинизация.**

Палпацията на гърдите трябва: 1) да разграничи увеличена жлезна тъкан от увеличена мастна тъкан; 2) да изключи/да заподозре тумор. Извършва се в седнало или легнало положение. Палпира се, като палецът и показалецът едновременно се плъзнат от двете страни на ареолата, с цел да опипат тъканта под нея. Ако встрани от ареолата се усети уплътнение, това може да е раково образувание. Гинекомастията се усеща като концентрично разположена под ареолата по-плътна или „жилава“ маса, докато туморите са много по-твърди и силно уплътнени. Размерът на гинекомастията трябва да се определи по скалата на Tanner. Отбелязва се дали е едностранна, или двустранна, дали има галакторея при експресия (изключително рядко при мъже!). След това пациентът поставя ръце зад главата си, като в тази позиция по-лесно се палпират аксиларните лимфни възли. Ракът на гърдата по-често се намира извън областта на ареолата, много твърд е при палпация, понякога с промени по кожата в този регион (улцерация; „портокалова“ кожа), придружен е с изместване (ретракция) на зърното, кървене от зърното или аксиларна лимфаденопатия. **Усещането за напрежение или повишена чувствителност/болезненост в гърдите е признак за скорошен хормонален дисбаланс.** Например това е често оплакване през пубертета.

Обичайно гинекомастията е двустранна, като под ареолата се палпира концентрично разраснала се мека, еластична или по-плътна жлезиста тъкан, която може да е леко болезнена при палпация. Ако гинекомастията е с голяма давност – 2-3 години, се развива фиброза и това прави установяването на всички тези признаци много трудно.

Протокол при гинекомастия (опростен вариант)

Гинекомастия

→ УЗ на тестиси (или палпация) → не се открива тумор ;
→ открива се тумор на тестисите → уролог;
→ палпация на млечните жлези/мамография → не се открива тумор;
→ открива се тумор на млечните жлези → **биопсия** → при малигнен резултат – операция;
→ мъжът е на възраст над 18 год. и не злоупотребява с анаболни стероиди; фенотипът не е мъжки или размерът на тестисите не е нормален? → прием на лекарства? + лабораторни изследвания: ЛХ, ФСХ, общ и свободен тестостерон, SHBG, естрон, андростендион, пролактин, IgF-1, TSH, FT3, FT4, АСАТ, АЛАТ, АФ, креатинин (генетични и хромозомни тестове); → при откриване на причина, тя се лекува/отстранява;
→ не се открива причина – при желание – пластична хирургия.

Изследвания при гинекомастия (обобщен вид)

Анамнеза: продължителност на гинекомастията, едно- или двустранна; има ли повишена чувствителност; имало ли е гинекомастия в миналото; има ли данни за крипторхизъм в момента или в миналото; фертилитет; има ли симптоми на тестостеронов дефицит; симптоми на хипер- и хипотиреоидизъм; белези на системно заболяване; приемани медикаменти; прием на анаболни стероиди; хранителни добавки.

Физикален преглед: едно- или двустранна гинекомастия; размер (по Танер), болезненост/напрегнатост/чувствителност в тази зона; ръст, тегло, ИТМ (kg/m^2), палпация на щитовидната жлеза; общи признаци на системно заболяване; генитален статус (пубисно окосмяване, размер на половия член, размер на тестисите (може да се оцени както с орхидометър на Prader, така и с УЗ изследване на тестисите), консистенция на тестисите.

Лабораторни изследвания: ЛХ, ФСХ, тестостерон, естрадиол, SHBG, бета-чХГТ; алфа-фетопротеин, ТСХ, пролактин, АСАТ, АЛАТ, албумин, креатинин, урея, УЗ на тестисите.

Допълнителни лабораторни изследвания: ДХЕАС, Δ -4-андростендион, кариотипизиране, ДНК за генетичен анализ (PCR тест за анализиране на андрогенния рецептор например).

Много от туморите на тестисите не могат да се палпират. **Това прави задължително УЗ изследване на тестисите при мъже с гинекомастия!**

Ниско ниво на общия тестостерон в комбинация с високо ниво на ЛХ е характерната констелация на първичния хипогонадизъм; обаче нормален тестостерон с повишен ЛХ говори за „компенсиран“ първичен хипогонадизъм, при който гинекомастията се дължи на стимулиращия ефект на ЛХ върху периферната ароматизация на андрогените. При рак на тестисите, произвеждащ чХГТ, или друг **тумор, синтезиращ чХГТ, констелацията обичайно включва високо нормално ниво на тестостерона и потиснато на ЛХ и на ФСХ.**

Мнението на авторите на тези препоръки е, че при установяване на палпираща се твърда, сраснала към околните тъкани формация, **пациентът трябва веднага да се насочи за тънкоиглена биопсия, дори без да се правят образни изследвания на гърдите, за да може веднага, без отлагане, да се установи евентуално малигнен характер на формацията и да се вземат мерки.**

Когато се установи подлежаща ендокринна причина за гинекомастията, тя трябва да се лекува.

Заместителното лечение с тестостерон е показано само при доказан дефицит на тестостерон. При еугонадизъм прилагането на тестостерон може само да влоши гинекомастията, тъй като той се ароматизира до естрадиол. Дори при липса на гинекомастия, тя може да се появи след прилагане на тестостерон на еугонадни мъже. При хипогонадизъм вместо тестостеронов препарат може да се приложи дехидротестостерон подкожно – той не се ароматизира. Ако се предполага, че лекарство е причината за гинекомастията, е добре то да се спре. Злоупотребата с анаболни стероиди също трябва да престане, ако това е най-вероятната причина.

АКТИВНО НАБЛЮДЕНИЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ – ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ

При пациент с гинекомастия в пубертетна възраст или в напреднала възраст, при който не се намират никакви лабораторни отклонения, нито съмнителни белези от физикалния преглед, се препоръчва активно наблюдение. Много вероятно е гинекомастията спонтанно да изчезне, особено ако се е появила относително скоро!

Това не се отнася за деца в предпубертетна възраст – в тези случаи трябва да се намери причината за гинекомастията, защото не е нормално тя да се явява в предпубертетния период!

От групата на SERMs най-голям опит има с tamoxifen. Той е прилаган при идиопатична пубертетна гинекомастия с добър частичен ефект при 90% от лекуваните, но с пълен ефект само при около 10% от тях. По подобие, при възрастни с идиопатична гинекомастия, с него може да се повлияе болката и да се намали размерът на гинекомастията (по Танер). Отново ефектът е частичен. Ако болката персистира, а причина за гинекомастията не се открива, по-правилно е да се продължи диагностичното търсене, а не да се прилагат SERMs за повлияване на продължаващата болка. Може да се касае за хематом или инфекция.

Много рядко причината за гинекомастията е повишена ароматазна активност. Нивата на естрогените са повишени. В тези случаи лечението с **ароматазни инхибитори** може да е ефективно и да се използва като алтернатива на хирургичното лечение. Ароматазните инхибитори обаче не са достатъчно ефективни, а в дългосрочен план при по-продължително лечение могат да окажат негативен ефект върху костното здраве.

Много малко от тези групи медикаменти реално са тествани в рандомизирани клинични проучвания. За дехидротестостеронът няма нито едно. За SERMs има само едно и то не доказва полза. Следователно не се препоръчва лечение със SERMs в общия случай. При възрастните пациенти единствено tamoxifen намира приложение – за бързо повлияване на болката при болезнена гинекомастия със скорошно начало. Ефектът е различно добър при различните пациенти.

От друга страна, много добре доказана е ползата на SERMs и на ароматазните инхибитори за превенция на гинекомастията при мъже, провеждащи хормонално лечение на простатен карцином. Друго средство за профилактика в тези случаи е провеждането на няколко курса нискодозирано облъчване в тази област. Възможни са странични ефекти като локален обрив или дразнене на кожата след лъчелечението. Леки странични ефекти, свързани с употребата на SERMs, са запек или диария. Важно е да се отбележи, че тези средства за профилактика на гинекомастията (медикаментозна терапия със SERMs и лъчетерапия) не водят до рецидив на простатния карцином, нито пък повишават риска от вторични карциноми.

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ГИНЕКОМАСТИЯТА

Много малка част от пациентите ще имат нужда от такова. При едни гинекомастията ще изчезне спонтанно, при други – ще се намери причината за нея и с нейното премахване, случаят ще приключи. В никакъв случай не бива да се предлага оперативна намеса, преди да е имало период на проследяване с активно наблюдение. В различните страни протоколите се различават – например в Дания оперативно лечение на възрастен мъж с гинекомастия обичайно се предлага след **поне 1 година** продължителност на гинекомастията, и то след като е проведено специфично лечение на предполагаемата причина. Изчаква се поне 1 година и при пациентите с идиопатична гинекомастия.

Що се отнася до пубертетната възраст, изчаквателният период тук, преди да се предложи оперативно лечение, е **поне две години**.

Гинекомастията може да причини сериозен психологически стрес, чувство за малоценност, особено при юношите и по-младите мъже. В тези случаи операцията би била уместна, а съчетанието ѝ с психотерапия прави адаптирането на младежа след операцията по-лесно.

В заключение, авторите на препоръките са на мнение, че емпиричното лечение на гинекомастията трябва да се избягва; че винаги трябва да се търси подлежаща патология, като най-важно е отхвърлянето на рак. Ракът на гърдата при мъжете е изключително рядък, но ако се подозира, може би биопсията трябва да изпревари мамографията, за да не се губи време. В периода на пубертета гинекомастията обичайно е проява на съзряването. При възрастните по-често има подлежаща причина – заболяване или вещества/медикаменти, които я причиняват. Анамнезата и физикалният преглед могат да отхвърлят значителна част от тези причини. Ако гинекомастията се счете за идиопатична, пациентът трябва да бъде успокоен и да се препоръча само активно наблюдение. На оперативно лечение подлежат най-вече млади хора с идиопатична гинекомастия или такава, която не се поддава на лечение, когато те изпитват сериозен психологически дистрес. И в тези случаи решението за операция се взема след един разумен период на изчаквателно поведение – около две години.

М. Боянова