



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. I

2021

Брой 2

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>М. Боянов. Фармакологично лечение на възрастни със захарен диабет тип 1 – фокус върху инсулинолечението.....</i>	<i>3</i>
---	----------

ОБУЧЕНИЕ

<i>М. Боянов. Болести на щитовидната жлеза и асистирана репродукция</i>	<i>12</i>
---	-----------

ЛЕКЦИИ ОТ ESE 2021

Гранична автономна кортизолова секреция (субклиничен, АКТХ-независим синдром на Кушинг).....	24
Нови терапевтични възможности при тиреоидната офталмопатия	26
Първичен хипералдостеронизъм	30

ОБУЧИТЕЛЕН МАТЕРИАЛ

<i>М. Боянова. Алопеция – акценти за клиничната практика на интерниста</i>	<i>32</i>
--	-----------

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомерсиални права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author's opinions and statements expressed in their publications as well as for the accuracy and the sources of data to which the authors refer in their publications.

Authors retain all rights on his/her intellectual property rights on their respective publications, except the rights of publication and commercial use.

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 2/2021

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р М. Боянова

Езикова редакция И. Митева

Страниране Д. Големанова, Д. Александрова

Корица и фотография Д. Големанова

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

e-mail: m.vankova@cml.mu-sofia.bg

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 – ФОКУС ВЪРХУ ИНСУЛИНОЛЕЧЕНИЕТО

М. Боянов

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“ – София
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София*

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES – INSULIN TREATMENT IN FOCUS

M. Boyanov

*Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska – Sofia
Department Internal Medicine, Medical Faculty, Medical University – Sofia*

Резюме: Продължителността на живота на лицата със захарен диабет тип 1 (ЗД1) нарасна значително в последните десетилетия. Делът на възрастните (> 18 години) с това заболяване непрекъснато се увеличава. Удължената преживяемост и подобреното качество на живот се дължат в голяма степен и на напредъка на инсулинолечението. Настоящият обзор е фокусиран върху съвременните концепции за приложение на инсулин при ЗД1. В центъра на изложението са схемите за многократна подкожна апликация на инсулин. Представени са наличните към момента инсулинови препарати. Коментирани са различни схеми за приложението им, както и необходимите корекции на дозовите режими. Обърнато е внимание на титрирането на инсулиновите дози. Споменати са възможностите за помпено лечение и продължително мониториране на глюкозата.

Ключови думи: захарен диабет тип 1, видове инсулини, схеми на инсулинолечение, титриране на инсулиновите дози

Abstract: The life expectancy of people with type 1 diabetes has been substantially increasing in the last decades. The proportion of adults (> 18 years of age) with type 1 diabetes has been steadily increasing. The longer life expectancy and improved quality of life are due to a considerable extent to the advances in insulin treatment. This review is focused on the up-to-date concepts for insulin treatment in type 1 diabetes. The cornerstone of this review are the regimens with multiple daily doses of subcutaneous insulin. The available insulin formulations are presented. Different insulin regimens are discussed in detail, as well as the needed dose corrections. Insulin titration rules are described. New advanced techniques such as insulin pump therapy and continuous glucose monitoring are mentioned.

Key words: type 1 diabetes, types of insulin, insulin regimen, insulin titration

ВЪВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 (ЗД1)

ЗД1 се изявява най-често около пубертета и в ранна възраст. Усреднената болестност от ЗД1 по света се оценява на около 5.9/ 10 000 души, а заболяемостта е нараснала значимо през последните 50 години и е достигнала

средно 15/100 000 годишно в целия свят [1]. Допълнителна трудност пред епидемиолозите създава фактът, че до 40% от пациентите, развиващи ЗД1 след 30-годишна възраст, първоначално се диагностицират и лекуват като такива със захарен диабет тип 2 (ЗД2). Практически липсват данни за честотата на ЗД1 у нас.

Броят на пациентите със ЗД1 нараства и поради значително удължената продължителност на живота им – резултат от съвременното инсулинолечение и целия комплекс от диабетни грижи. Така делът на пациентите със ЗД1 в млада и средна възраст значително нараства. Това е накарало и Американската диабетна асоциация (ADA) в сътрудничество с Европейската група за изучаване на диабета (EASD) да посветят съвременен консенсус на лечението на ЗД1 при лица на възраст над 18 години [2].

Целта на лечението при ЗД1 е да се осигури дълъг и възможно най-качествен живот на засегнатите лица [2, 3]. Подходите за постигане на тази цел включват инсулинолечение с цел поддържане на близки до физиологичните нива на кръвна захар (КЗ), минимизиране на хипогликемиите (особено тези с КЗ < 3.0 mmol/l), контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори и понижаване на психо-социалните тежест и последици на заболяването [2].

Гликемичните цели остават в центъра на терапевтичните усилия. В таблица 1 са показани целите на лечението при възрастните, зададени в консенсуса на ADA/EASD за ЗД1 при възрастни от 2021 год. [2].

Консенсусът на ADA/EASD за ЗД1 при възрастни от 2021 год. фиксира и **цели за артериалното налягане** < 140/90 mm Hg при лица с нисък риск за СС болест (10-годишен риск < 15%) и < 130/80 mm Hg при такива с висок риск [2]. Коментира се и ползата от приложението на липидопонижаваща терапия относно понижаване на риска от СС събития и смърт при пациенти със ЗД1, дори и при такива без предшестващ инцидент.

Консенсусът на ADA/EASD за ЗД1 при възрастни от 2021 год. и Препоръките на ADA за лечение на ЗД от 2021 год. поставят инсулинолечението в центъра на терапевтичната стратегия [2, 3]. Режимите на инсулинолечение следва да включват базален инсулин (за потискане на глюконеогенезата и кетогенезата), прандиален инсулин (за покриване на храненията) и корекционни дози (за корекция на хипергликемията). Съвременните

схеми са гъвкави, тоест позволяват динамични корекции (титриране) на инсулиновите дози спрямо нивата на гликемията, храненето, физическата активност и общото състояние на пациента.

Таблица 1. Гликемични цели при лечение на възрастни лица със ЗД1 – по [2]

Величина	Прицелна стойност
Гликиран хемоглобин, HbA1c	< 53 mmol/mol (< 7.0%)
Индикатор на глюкозния контрол, GMI	< 53 mmol/mol (< 7.0%)
Препрандиална КЗ (на гладно, КЗГ)	4.4-7.2 mmol/l
Постпрандиална КЗ (1-2 ч след храна)	< 10 mmol/l (може и < 7.8 mmol/l, ако се постига без нежелани явления)
Време в зоната на добрия контрол, Time in range (TIR)*	> 70%
Време под зоната на добрия контрол, Time below range (TBR)*	
Интервал с КЗ < 3.9 mmol/l	< 4%
Интервал с КЗ < 3.0	< 1%
Време в зоната над добрия контрол, Time above range*	
Интервал с КЗ > 10.0 mmol/l	< 25%
Интервал с КЗ > 13.9 mmol/l	< 5%
Гликемична вариационност (%CV)*	≤ 36%

*данни от продължителното глюкозно мониториране (Continuous glucose monitoring, CGM)

Две важни предпоставки предопределят успеха на провежданото инсулинолечение. Първата, това е компетентността, търпение и настойчивостта на лекуващия лекар, който трябва да отдели достатъчно време за обяснение на цялостната концепция в най-малките детайли. В съвременното забързано ежедневие отделянето на достатъчно време за структурирано обучение е почти непреодолим проблем. В други страни за тази цел се организират диабетни училища, обучението се води часове наред, от обучени медицински сестри и други здравни специалисти. Усилие-

то да убедиш пациента също е доста изморяващо, а реално се поема и сериозна отговорност. Втората важна предпоставка е готовността и способността на пациента да участва в описания процес. Като се има предвид, че голяма част от пациентите със ЗД1 имат собствени виждания за болестта си, това е доста трудно за претворяване в практиката.

НАЛИЧНИ ИНСУЛИНИ И РЕЖИМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗД1

Налични инсулини за лечение на ЗД1

В табл. 2 са обобщени фармакокинетични особености на наличните видове инсулини за подкожно приложение – по [4].

Таблица 2. Видове инсулин – начало, максимум и край на действие – по [4]

	Начало на действие	Пик на действие	Продължителност	Обичайно приложение
Човешки инсулини				
НРН инсулин	1-2 часа	6-7 часа	14 часа	2 х дневно
Бързодействащ	30-60 мин	3 часа	8 часа	0-30 мин преди хранене
Смес 70/30	30-60 мин	3-3.5 часа	14 часа	Сутрин и вечер преди ядене
Аналогови инсулини				
Degludec	1-2 часа	8-14 часа*	> 42 часа	1 х дневно
Detemir	1 час	7-9 часа	19-26 часа	1-2 х дневно
Glargine U100	1 час	8-12 часа	20-27 часа	1-2 х дневно
Glargine U300	1-6 часа	12-16 часа*	30-32 часа	1 х дневно
Aspart	20-25 мин	120-150 мин	4-5 часа	0-15 мин преди хранене
Faster Aspart	15 мин	120 мин	4 часа	Непосредствено преди хранене
Glulisin	20-25 мин	120-150 мин	4-5 часа	0-15 мин преди хранене
Lispro	20-25 мин	120-150 мин	4-5 часа	0-15 мин преди хранене
Lispro aabc	15 мин	120 мин	4-5 часа	Непосредствено преди хранене

* практически нямат пик на действие

В САЩ е регистриран и *инхалаторен инсулин*, който макар и рядко може да се прилага като алтернатива на бързодействащите подкожно прилагани аналози. Действието му започва много бързо и е по-кратко от това на подкожно прилаганите бързодействащи аналози. Така инхалаторните инсулини повлияват благоприятно ранната постпрандиална хипергликемия, но не и късната постпрандиална гликемия. Приложението му може да провокира сухота в гърлото и по-рядко – промени в белодробната функция (което налага периодично изследване със спирометрия).

НРН инсулините и базалните аналози от 1-во поколение обичайно се прилагат еднократно дневно, но за по-добро покритие на базалните нужди се препоръчва двукратното им приложение. *По-съвременните базални аналози* понижават честотата на хипогликемиите, а *бързодействащите аналози* понижават постпрандиалната гликемия и честотата на хипогликемиите след хранене. *Съвременните свръхбързи аналогови инсулини* понижават постпрандиалната хипергликемия, но данните за понижаване на HbA1c или хипогликемиите не са много убедителни.

Инсулинови режими при ЗД1 – общи данни

Най-ефикасното средство за контрол на гликемията при ЗД1 днес са **хибридните системи за подаване на подкожен инсулин със затворена връзка**. Те включват инсулинова помпа, сензор за продължително глюкозно мониториране и контролен алгоритъм за корекция на базалния инсулин, а в някои случаи – и на болусните дози. По-евтин вариант представлява съчетанието от инсулинова помпа и система за продължително глюкозно мониториране без директна връзка между двете. Инсулиновите помпи не са предмет на настоящото изложение.

Най-често прилаганият режим на инсулинолечение при ЗД1 е многократното приложение на подкожен инсулин (Multiple daily injections, MDI), основно под формата на **базално-болусен режим**. Този начин на инсулинолечение може да стане още по-ефективен и безопасен, ако се комбинира с **продължително глюкозно мониториране** (Continuous glucose monitoring, CGM).

Обща дневна инсулинова доза при ЗД1 [5, 6]

По време на началната частична ремисия след поставяне на диагнозата („меден месец“) общата дневна инсулинова доза често е ниска – < 0.5 IU/kg тегло. Децата и преди пубертета обичайно имат нужда от 0.7–1.0 IU/kg, а по време на пубертета – от значително по-високи дози – 1.0–2.0 IU/kg тегло. Дневните дози се влияят от телесното тегло, възрастта, храненето, физическата активност, давността на диабета и местата на инжектиране на инсулина. При някои момичета дневните инсулинови нужди се влияят от фазата на менструалния цикъл и нарастват в лутеиновата фаза (под влияние на прогестерона). Най-подходящата доза е тази, която осигурява желания гликемичен контрол без значими хипогликемии.

ИНСУЛИНОВИ РЕЖИМИ ЗА МНОГОКРАТНО ПОДКОЖНО ПРИЛОЖЕНИЕ (MDI) ПРИ ЗД1

Съотношение бързодействащ / бавнодействащ инсулин

Златен стандарт при ЗД1 е базално-болусният режим; равностойна алтернатива в показани за това лица е терапията с инсулинови помпи. В редки случаи се допуска приложение на по-малко инсулинови инжекции – основно при проблеми с комплайънса. Възможно е трикратно приложение на инсулинови смеси за определен период от време.

Ако се прилагат аналогови инсулини, *съотношението прандиален : базален инсулин следва да бъде 1:1* (тоест 50% на 50%). Ако се прилагат човешки инсулини (особено ако се касае за бързодействащ), съотношението е

60-70% в полза на бързодействащата съставка и 30-40% – за интермедиерния (базален) инсулин. Има се предвид, че бързодействащият човешки инсулин има по-дълго действие от аналоговите и осигурява и частично базално покритие. В консенсуса на ADA/EASD от 2021 год. не се прави разлика между режимите с аналогови и човешки инсулини – и в двата случая **на бавния компонент се отделят 50% от общата дневна доза инсулин [2]**.

Така, ако приемем, че калорийният прием е разпределен сравнително равномерно между трите основни хранения, то инсулиновите съотношения биха могли да се представят обобщено в % от общата дневна доза, както следва:

- човешки инсулини: 40% интермедиерен инсулин; на трите хранения по 20% бързодействащ инсулин
- аналогови инсулини: 50% базален аналог; на трите хранения по 16-17% бързодействащ аналогов инсулин

Схеми за приложение на бързодействащ/бавнодействащ инсулин (човешки, аналогови, NPH инсулини)

В табл. 3 са показани примерните схеми на подкожно инсулинолечение според консенсуса на ADA/EASD от 2021 год за лечение на ЗД1 при възрастни лица [2].

ТИТРИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ИНСУЛИН ПРИ ЗД1 – ОСНОВНИ ПРАВИЛА

Въведение в проблема на титрирането при ЗД1

В литературата **не съществува единна, референтна публикация по този въпрос** за разлика от консенсусите и указанията, касаещи тип 2 ЗД. Като основа на изложението са ползвани международните указания на ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes) от 2018 год. [5], препоръките на Италианското педиатрично дружество за самоконтрол на ЗД1 [7], както и консенсуси на австрийска и индийска експертна група [6, 8].

Таблица 3. Примерни схеми за подкожно инсулинолечение при ЗД1 – по [2]

Схема	Особености	Предимства	Недостатъци	Дозова корекция
Базален аналог, ултра/бързодействащ аналог (≥ 4 инж.)	Glargine и Detemir могат да се прилагат и двукратно; броене на Вх-единици	Гъвкавост, по-малко хипогликемии	Поне 4 инжекции, по-висока цена	В зависимост от храната и КЗГ
НРН инсулин, бързодействащ аналог (4 инж.)	НРН инсулин ≈ 50% Закуска ≈ 20%, обяд и вечеря ≈ 10-15% от дневната доза	Не налага точно броене на Вх-единици; по-евтин режим	Непълно базално покритие следобед, изисква непроменено хранене	Бърз компонент – спрямо постпрандиалната КЗ; бавен – спрямо сутрешната КЗГ
НРН инсулин, човешки бързодействащ инсулин (4 инж.)	НРН инсулин ≈ 50% Закуска ≈ 20%, обяд и вечеря ≈ 10-15% от дневната доза	Не налага точно броене на Вх-единици; най-евтин режим	По-висок риск от нощни/ постпрандиални хипогликемии; бързият инсулин – 20-30 мин преди ядене	Бърз компонент – спрямо постпрандиалната КЗ; бавен – спрямо сутрешната КЗГ
3 инжекции дневно, НРН инсулин, човешки или аналогов бърз инсулин *	Закуска ≈ 40% НРН инсулин + 15% бърз; Вечеря ≈ 15% бърз; Преди сън – 30% НРН	Позволява смесване на инсулини; по-малко инжекции	Не се покрива обядът; риск от нощни / постпрандиални хипогликемии	НРН сутрин – спрямо КЗГ преди вечеря; НРН преди сън – спрямо сутрешната КЗГ; бърз инс. вечер – спрямо КЗ преди сън
2 инжекции дневно, НРН инсулин + човешки или аналогов бърз инсулин *	Закуска ≈ 40% НРН + 15% бърз или аналог; Вечеря ≈ 30% НРН + 15% бърз или аналог	Позволява смесване в 1 спринцовка; простота; малко убождания	Риск за следобедна / нощна хипогликемия, няма гъвкавост, недобър КЗ контрол	НРН сутрин – спрямо КЗГ преди вечеря; НРН преди сън – спрямо сутрешната КЗГ; бърз инс. сутрин – спрямо КЗ преди обяд; бърз инс. вечер – спрямо КЗ преди сън

* у нас не се прилагат поради недостатъчен контрол на гликемията и по-висок риск от хипогликемии

Целта на титрирането на инсулиновите дози, тоест количественото им „донагласяване“, е **постигането на предварително зададени (целеви) нива на гликемичен контрол в близък план, и евентуално на гликиран хемоглобин – в по-далечен план**. Крайната цел е превенция на микро- и макросъдовите усложнения на ЗД чрез поддържане на оптимална гликемия. Самата същност на титрирането предполага дозите на инсулина да се съобразят с актуалните стойности на кръвната захар, тоест да е налице информация за тях от самоконтрол с тест-лентички или непрекъснатото глюкозно мониториране. Нивата на гликемията са целевият параметър и едновременно – сигнал за обратна връзка и промяна в инсулиновите дози и евентуално вид и режим. Първата предпоставка за реално титриране е наличието на обратна връзка с проследявания

параметър, тоест оптимално мониториране на КЗ. Трябва да се има предвид, че е трудно ежедневно проследяване с повече от 4-5 тест-лентички – заради болките и дискомфорта от убождането на пръстите. Днес съвременните технологии за мониториране на КЗ осигуряват определени предимства.

При титрирането на инсулина е желателно наличието на подробна информация за хранителния прием и физическата активност. Броењето на въглехидратите е от първостепенно значение при ЗД1 [9].

В обобщение, титрирането на инсулиновите дози предполага едновременно наличие на интервенция и проследяван параметър (КЗ), както и едновременно участие на лекаря и пациента, като пациентът играе решаващата роля.

Особена трудност се корени в липсата на универсални утвърдени алгоритми за титриране на инсулина. Различните национални диабетни дружества предлагат по-задълбочени или по-повърхностни схеми. Много от лекарите прилагат емпирично своя клиничен опит. И все пак, в глобален план с най-голяма тежест са указанията на Международната диабетна федерация (IDF), на двете американски дружества ADA (Американска диабетна асоциация) и AACE/ACE (Американска асоциация на клиничните ендокринолози/Американска колегия по ендокринология), както и на Европейската група за изучаване на диабета (EASD) [2, 3, 10, 11]. На тип 1 ЗД при подрастващите е посветено ръководството на ISPAD [12]. За България, в частност, техните препоръки намират отражение и в Правилата за добра клинична практика за захарен диабет на Българското дружество по ендокринология от 2019 год. [13].

Титрирането на инсулина при ЗД1 **не се подчинява на универсални правила**, защото това лечение е много по-комплексно и многофакторно от инсулинолечението при ЗД2. Абсолютният (тотален) инсулинов дефицит при ЗД1 прави индивида много по-лабилен от пациента със ЗД2, при който остатъчната инсулинова секреция може да играе известен буферен ефект. На второ място, смисленото титриране на инсулина при ЗД1 изисква редица предпоставки:

- чест самоконтрол на КЗ или продължително мониториране,
- детайлно отчитане на приема на храна (въглехидратно броене, евентуално инкорпориране на консумираните мазнини и белтъци)
- отчитане на физическата активност
- изчисляване и въвеждане на корекционни фактори, отчитащи храненето и гликемията.

В практически план това означава пациентът да си води подробен дневник на КЗ, приеманата храна, физическата активност, евентуални други важни детайли (напр. интеркурентно заболяване) и прилаганите инсулинови дози.

Краткосрочната цел на титрирането е поддържане на КЗ в зададени граници, средно-

срочната – контрол на HbA1c, а дългосрочната – превенция на микро- и макроваскуларните усложнения.

Самоконтролът на КЗ с тест-лентички е най-често прилаганата опция. Италианското педиатрично диабетно дружество предлага поне 4-7-кратно ежедневно измерване, като целта е КЗГ 4.4–6.7 mmol/l, а 2 часа след нахранване – 5.5-8.9 mmol/l [7]. Австрийската група препоръчва КЗГ на гладно 4.4-6.1 mmol/l, 1-2 часа постпрандиално – < 10 mmol/l, и вечер преди сън 6.1–7.2 mmol/l [8]. Тези концепции отразяват стремежа в общия случай гликираният хемоглобин да не надхвърля 7.0%.

В указанията за добра клинична практика на БДЕ са записани следните критерии за добър гликемичен контрол с цел HbA1c < 7.0% [13]:

- Препрандиална плазмена глюкоза 3.9-7.2 mmol/l
- Постпрандиална плазмена глюкоза < 10.0 mmol/l.

Оптимален контрол на КЗ предлагат съвременните технологии – продължително глюкозно мониториране (CGM), както и интермитентното сензорно мониториране със системата Flash Libre. Те са показани основно за пациенти със ЗД1 и голяма гликемична нестабилност (големи глюкозни екскурзии), чести хипогликемии или загуба на усет, бременни жени и други таргетни групи. За да са ефективни, тези технологии би трябвало да се ползват в поне 70% от отчитания период.

ОРИЕНТИРОВЪЧНИ ПРАВИЛА

ЗА ТИТРИРАНЕ НА ИНСУЛИНОВИТЕ ДОЗИ

За промяна на инсулиновата доза е необходимо наличие на многократни кръвнозахарни профили (КЗП) от поне 2-3 различни дни и евентуално гликиран хемоглобин (за потвърждаване на налична стабилна тенденция и нуждата от промяна). Необходима е предварителна оценка на данните от самоконтрола на кръвната захар и HbA1c, хранителните навици и физическата активност на пациента, времето на инжектиране на инсулина, инжекционната техника на пациента и състоянието на инжекционните места [13].

1. Първи прицел – сутрешна гликемия на гладно.

Първата цел на гликемичния контрол е сутрешната стойност на кръвната захар на гладно да попада в зададените граници – например ориентирано между 4.2 и 7.0 mmol/l [3]. За целта е нужна корекция на интермедиерния инсулин/базалния аналог преди лягане или в някои случаи – допълнително на бързодействащия инсулин/инсулинов аналог преди вечеря. След постигането на добра сутрешна гликемия на гладно се пристъпва към корекция на останалите точки от КЗП.

2. Оптималната стойност на кръвната захар преди лягане е между 6.1 и 7.2 mmol/l.

Така се минимизира рискът от последваща късна нощна хипогликемия. За целта е нужна корекция на интермедиерния инсулин/базалния аналог преди лягане или в някои случаи – на бързодействащ инсулин/инсулинов аналог преди вечеря.

3. Да се избягват твърде комплексните корекции – едновременна корекция на повече от две инсулинови дози наведнъж.

Така се избягва наслагването на ефекта от корекциите и объркване коя корекция до какъв резултат е довела.

4. Коририра се инсулиновата доза преди отклонената стойност.

Стойностите на кръвната захар преди хранене са резултат от ефекта на предшестващата доза бързодействащ инсулин/инсулинов аналог. Сутрешната кръвна захар е отражение на действието на нощния интермедиерен инсулин/базален аналог.

В указанията на БДЕ се дават следните препоръки [13]: „Да се анализира нивото на кръвната захар преди инжектиране на инсулина и преди следващото инжектиране, както и поява на хипогликемия между двете инжекции.

При висока кръвна захар и липса на предшестваща хипогликемия – да се увеличи дозата на инсулина с 10%; при наличие на хипогликемия – да се намали дозата с 10%.

Нагласяване на дозата на бързодействащ аналог: Да се анализира нивото на кръвната захар постпрандиално (2 часа след прием на храна), а не преди следващото хранене и инжектиране;

Нагласяване на дозата на NPH инсулин преди сън: Да се анализира нивото на кръвната захар преди сън и преди закуска, и при

възможност през нощта; при необходимост да се нагласява инсулиновата доза [13].

5. Поведение при нощни хипогликемии [13, 14]:

- Прием на “бавни” въглехидрати, възможно най-късно.

- Използване на бързодействащ инсулинов аналог преди вечеря, който е с по-кратко действие.

- Ако хипогликемията е между 24.00 и 03.00 часа, е необходимо да се прецизира не само интермедиерният инсулин/базален аналог в 22.00 часа, но и вечерната дозировка на бързодействащия инсулин/инсулинов аналог.

- Максимално късно приложение на NPH инсулина.

- Използване на дългодействащ инсулинов аналог преди лягане вместо NPH инсулин; евентуално преход от 1-ва към втора генерация базални аналози.

Нощните хипогликемии в резултат на неадекватно висока вечерна (нощна) дозировка се последват от рикошетни сутрешни хипергликемии – състояние, известно като “ефект на Somogyi”. При подозиране за съществуването му, трябва да се провери кръвната захар между 02.00 и 04.00 часа сутрин и ако тя е ниска – да се намали вечерната инсулинова дозировка.

ОТЧИТАНЕ НА ХРАНИТЕЛНИЯ ПРИЕМ И АКТУАЛНАТА ГЛИКЕМИЯ ПРИ ТИТРИРАНЕТО НА ИНСУЛИНОВИТЕ ДОЗИ

При корекциите на прилаганите инсулинови нужди е важно да се вземат предвид и 2 коефициента. Единият отчита какво количество въглехидрати биха се усвоили при приложение на 1 IU инсулин (съотношение инсулин:въглехидрати), а другият – с колко ще се понижи гликемията при приложение на 1 допълнителна единица прандиален инсулин (фактор на инсулиновата чувствителност) [5].

Съотношението инсулин/въглехидрати

То може да се изчисли по 2 начина:

- Първият начин се ползва, ако се знае количеството на приеманите с храната въглехидрати в грамовете. В случаите на сравнително стабилна гликемия (разлика < 2-3 mmol/l пре- и постпрандиално) се разделят грамовете въглехидрати на броя приложени единици прандиа-

лен инсулин. Това изчисление е особено полезно за сутрешната закуска, когато инсулиновите нужди са най-големи. Очаква се 1 хлебна единица (12 g въглехидрати) да налага приложение на приблизително 1.0-2.0 IU прандиален инсулин сутрин, 1.0-1.5 IU инсулин по обяд и около или дори под 1.0 IU инсулин вечер.

– Вторият начин за приблизително изчисление на съотношението инсулин/въглехидрати е да се раздели числото 500 на общата дневна инсулинова доза в IU, ако се ползват инсулинови аналози (или 450 в случай на човешки инсулини) [15]. Получената цифра показва колко грама въглехидрати биха се разградили от 1 единица инсулин – обичайно между 5-6 g (при по-слаба инсулинова чувствителност) и 12-15 g (при по-изразена чувствителност).

Съотношението инсулин/въглехидрати е важно за определяне на препрандиалната доза инсулин в зависимост от намерението за консумация на определен брой въглехидратни единици. Най-съвременният вариант на тези изчисления включва и приеманите мазнини и белтъци, като 100 g белтък или мазнини се явяват еквивалент на 10 g въглехидрати [16].

Фактор на инсулиновата чувствителност

Този фактор показва, с колко mmol/l ще спадне кръвната глюкоза при добавяне на 1 допълнителна единица инсулин. Прилага се правилото на 100-те, тоест числото 100 се разделя на общата дневна инсулинова доза, ако се ползват инсулинови аналози. Ако се ползват човешки инсулини, по-точно е на общата им доза да се раздели числото 83 [5, 17]. Полученото число обичайно е между 0.5 и 2.0 – това е очакваният спад на КЗ в mmol/l при приложение на 1 допълнителна единица бързодействащ инсулин.

Така при определяне на прандиалната доза за дадено хранене пациентът със ЗД1 трябва да вземе предвид и двата коефициента:

1. Да прецени колко хлебни единици (g въглехидрати) смята да консумира и да изчисли съответстващата болусна доза.
2. Да вземе предвид КЗ на гладно преди това хранене и да реши дали тя излиза извън зададените предварително цели. Ако тя е висока с ≥ 1.5 -2.0 mmol/l, следва към болусната доза за самото хранене да се добавят съответен брой коригиращи единици инсулин.

Ограниченията на всички тези изчисления са, че не винаги се отчита телесното тегло на пациента (индивидуалната му чувствителност), възможна е грешка при оценката на въглехидратното съдържание, не се отчитат в подробности другите нутриенти (например фибрите). От друга страна, за момента това е най-добрият възможен модел за корекция на инсулинолечението, като се изключат сензорно усилените затворени инсулинови помпи по типа „изкуствен панкреас“.

Допълваща терапия при ЗД1 (по [2])

Основание за добавяне на други медикаментозни хипогликемизиращи средства към инсулина е търсенето на адитивен ефект, както и прибавянето на известна инсулинова резистентност с повишената продължителност на живот на пациентите (добавяне на черти, характерни за метаболитния синдром към „чистия“ ЗД1). Проучва се добавянето на метформин, прамлинтид, GLP1-RA и SGLT2i.

Прамлинтид е одобрен за употреба в САЩ и е много скъп. Понижава гликирания хемоглобин с 0.3-0.4% и има значим ефект върху постпрандиалната хипергликемия. Позволява намаляване на дозата на прандиалния инсулин. Води до незначимо отслабване на тегло (≈ 1 kg). Може да повиши риска от хипогликемия, ако не се съобразят дозите на прандиалния инсулин.

Метформин няма индикация в КХП за приложение при ЗД1. Понижението на гликирания хемоглобин при добавката му е минимално ($\approx 0.1\%$), на телесното тегло – също (≈ 1 kg). Почти не се променя инсулиновата доза. Особена полза от метформин биха имали млади жени с яйчникова поликистоза.

GLP1-RA засега нямат индикация за приложение при ЗД1. Понижават гликирания хемоглобин с 0.3-0.4% и имат умерен ефект върху постпрандиалната хипергликемия. Позволяват намаляване на дозата на прандиалния инсулин. Водят до значително отслабване на тегло (≈ 5 kg). Може да повишат риска от хипогликемия. Най-голяма полза биха имали пациенти със затлъстяване, СС болест или висок риск и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).

SGLT2i (например дапаглифлозин) имат одобрена индикация за приложение в ниска доза при индекс на телесна маса ≥ 27 kg/m². Понижението на гликирания хемоглобин е с 0.2–0.4%, на КЗГ – средно с 0.8 mmol/l. Може

да се постигне средно 10% редукция на всички инсулинови дози. Допълнителен благоприятен ефект е понижаване на систолното артериално налягане с 3-4 mm Hg. Особена полза от това лечение имат пациентите с висок риск за или налични ССЗ или ХБЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на ЗД1 е сериозно предизвикателство, защото изисква перфектен синхрон между храненето, физическата активност и инсулинолечението на пациента, от една страна; и много добро сътрудничество на пациента с членовете на лекуващия го медицински екип, от друга. Разработката на нови инсулинови формули, системите за продължително глюкозно мониториране и подкожно подаване на инсулин са в основата на бъдещето в лечението на ЗД1.

Библиография

1. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 2020; 10:98-115.
2. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2589-2625.
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44(Suppl 1):S111-S124.
4. Haak T, Götz S, Fritsche A, et al. Therapy of Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(S 01):S27-S38.
5. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:115-135.
6. Prasanna Kumar KM, Dev NP, Raman KV, et al. Consensus statement on diabetes in children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18(3):264-73.
7. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, et al. Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol*. 2014; 51(2):173-84.
8. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, et al. Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2019) [Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131(Suppl 1):77-84.
9. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-Being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S53-S72. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
10. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care – 2017.
11. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26(1):107-139.
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669-2701.
13. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, 2019 год.
14. Mosquera-Lopez C, Dodier R, Tyler NS, et al. Predicting and Preventing Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Big Data Analytics and Decision Theoretic Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(11):801-811.
15. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S. Applied carbohydrate counting. *J Pak Med Assoc*. 2017; 67(9):1456-1457.
16. Krebs JD, Arahill J, Cresswell P, et al. The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet: A randomized cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(10):2486-2489.
17. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract*. 2008; 14(9):1095-101.

Адрес за кореспонденция:
проф. Михаил Боянов,
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Corresponding author:
Prof. Mihail Boyanov,
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

БОЛЕСТИ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА И АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ**М. Боянов**

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“ – София
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София*

Проблемът „Бременност и щитовидна жлеза“ става все по-актуален. На него са посветени консенсуси и указания на редица международни дружества (ETA, Endocrine Society), както и на Българското дружество по ендокринология. Темата е изключително широка и не позволява кратко представяне. В текста по-долу ще се коментира пряко само темата за безплодие и асистирана репродукция, като за основа на изложението и разсъжденията се ползва наскоро публикуваният консенсус на Европейската тиреоидна асоциация (ETA) по въпросите на заболяванията на щитовидната жлеза (ЩЖ) преди и по време на асистирана репродукция.

**ОБООБЩЕНО ПРЕДСТАВЯНЕ
НА НАЙ-ВАЖНИТЕ МОМЕНТИ**

Проблемът за връзката между функцията и заболяванията на щитовидната жлеза, от една страна, и безплодието и резултатите от асистираните методи за репродукция, от друга, е все по-актуален. Съвременният начин на живот и повишените очаквания за доброто му качество са една от причините за по-често диагностициране на заболяванията на ЩЖ, а така също и за по-честото прилагане на методи за асистирана репродукция. Ежедневната практика на ендокринолога изобилства от пациентки с репродуктивни несполуки, които се приписват (с право или не) на ЩЖ. За първи път доста голяма яснота по тези важни въпроси внася споменатият вече консенсус на ETA по въпросите на заболяванията на ЩЖ преди и по време на асистирана репродукция.

След прочита на предложения текст правят впечатление някои важни факти и тенденции:

1. Авторите отбелязват, че по разглежданите въпроси са публикувани множество малки и разнопосочни студии, които невинаги позволяват да се направят обосновани изводи. Затова и 6 от отправяните общо 19 препоръки са със сила 2 (тоест със статут на „предложение“), а научното им качество най-често е ниско (8 от 19) или умерено. Две препоръки са с много ниско качество и няма нито една с високо качество.

2. Влиянието на тиреоидната функция върху фертилитета се появява едва при ТСХ > 4.0 mIU/L, а върху раждането на жив плод след асистирана репродукция – при ТСХ > 3.5 mIU/L. Затова и препоръките, които касаят жените с автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ), ТСХ между 2.5 и 4.0 mIU/L и проблеми с фертилитета, препоръчват намеса с левотироксин въз основа на преценка за всеки случай поотделно, а не масово (както се прави у нас). За успеха на репродукцията много по-важни са други фактори като календарна възраст (например > 30 год.), генетична основа, придружаващи заболявания и документирана предистория на репродуктивните неуспехи. Приносът на ЩЖ е много слаб, затова и препоръките са да не се прекалява с терапевтичните намеси с левотироксин.

3. За първи път се коментира съучастието на тиреоглобулиновите антитела (ТАТ) и те се приравняват по значение с тиреопероксидазните (ТПО-Ат).

4. За първи път става ясно как да се контролира щитовидната функция при асистирана репродукция. Нагласяването на дозата на левотироксина се извършва 1 месец преди започване на процедурата, а първото последващо контролно изследване – 3 седмици след

индукция на овулацията или при втория (потвърдителен) положителен тест за бременност, или 6 седмици след началото на стимулацията.

5. За първи път се формулира ясна препоръка при наличие на автоимунен тиреоидит от техниките за асистирана репродукция да се предпочита методът ICSI (интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоида).

6. За първи път са дадени ясни обяснения за ролята на мъжкия фактор. Особено при асистирана репродукция е достатъчно наличието на един качествен сперматозоид за успешно оплождане на овоцитите.

Авторите предлагат следния алгоритъм за поведение преди началото на асистираната репродукция, който започва с измерване на ТСХ и поне ТПО-Ат или още по-добре и ТАТ. По-нататъшното поведение зависи от нивото на ТСХ:

1. ТСХ > 4.0 mIU/L: включва се левотироксин и се провежда контрол на постигнатото 1 месец преди започване на яйчниковата стимулация (препоръка за всички без изключение!). Ако е налице предшестващо лечение с левотироксин (най-често при известно АТЗ или след резекция на ЩЖ), то също се проследява и коригира.

2. ТСХ между 2.51 и 4.0 mIU/L: проконтролират се нивата на ТПО-Ат и евентуално на ТАТ (ако няма данни за предшестващ автоимунен тиреоидит). Включена е уговорка за препоръчително изследване на ТАТ или извършване на ултразвуково изследване на ЩЖ при пациентки с ТСХ над 2.5 mIU/L и отрицателни титри на ТПО-Ат.

А) ако са налице данни за тиреоиден автоимунитет (положителни титри на ТПО-Ат или ТАТ, или находка от УЗИ на ЩЖ), се обсъжда евентуално включване на левотироксин след преценка на индивидуалните фактори: календарна възраст (следователно и наличие на време за изчакване или експерименти), предшестващи неуспешни процедури, придружаващи заболявания и други. Лечението с левотироксин не е задължително, нито следва да се прилага масово. Подходящата доза следва да е постигната 1 месец преди стартиране на стимулацията.

Б) ако липсват данни за тиреоиден автоимунитет, не се препоръчва стартиране на лечение с левотироксин. Последващ контрол на ТСХ се осъществява след стимулацията (евентуално 3 седмици след индукцията на овулацията или при втория положителен тест за бременност).

По принцип, ако е налице предшестващо лечение с левотироксин и нивото на ТСХ е >2.5, но под 4.0 mIU/L, може да се обмисли корекция на дозата му; а при нива на ТСХ над 4.0 mIU/L корекцията му е препоръчителна.

3. ТСХ между 0.30 и 2.50 mIU/L: не се приема нищо освен контрол на ТСХ след стимулацията (6 седмици след началото, 3 седмици след индукция на овулацията или при втория положителен тест за бременност).

4. ТСХ < 0.3 mIU/L:

А) нормални нива на fT4 и fT3 – не се налагат спешни мерки и се прилага стандартно поведение (асистирана репродукция може да се проведе);

Б) абнормни (повишени или понижени) нива на fT4 и fT3 – процедурата се отлага и се провежда консултация с ендокринолог.

В текста по-нататък са коментирани основните положения и изводи, изложени в консенсуса на ЕТА и обусловили направените по-горе препоръки.

ЩИТОВИДНА ФУНКЦИЯ И ФЕРТИЛИТЕТ ПРИ ЖЕНАТА

Хипотиреоидизъм – изявен или субклиничен

В представителното проучване на Българското дружество по ендокринология (БДЕ) при 615 жени се установяват 4.9% със субклиничен и 1.5% с изявен хипотиреоидизъм (Shinkov A, Borissova A-M, Kovatcheva R, et al., 2013 Thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Bulgarian adults. Centr Eur J Med 8(6): 742-748. doi: 10.2478/s11536-013-0235-9.). В някои проучвания в други европейски страни честотата на субклиничния хипотиреоидизъм при фертилни жени стига до 10%.

Изявеният хипотиреоидизъм се съпровожда от множество добре познати промени в нивата на половите хормони: спад на секс-

хормон свързващия глобулин (SHBG), повишена ароматизация, понижени общи нива на тестостерона и естрадиола и повишени свободни фракции, повишение на пролактина и смутена пулсативна секреция на гонадотропен рилизинг хормон (GnRH). Всичко това води, от една страна, до нарушена (забавена или липсваща) овулация и дисфункция на жълтото тяло (ниски прогестеронови нива). Резултатът е удължаване на менструалния цикъл; нередовни, продължителни и обилни кръвотечения по отпаден тип (при до ½ от жените). Така забременяването се затруднява значително. Ако в този период се започне заместително лечение с левотироксин, измененията са напълно обратими и фертилитетът се възстановява изцяло. Ако все пак в период на хипотиреоидизъм се появи бременност, тя е заплашена от усложнения. При бременни жени с новооткрит хипотиреоидизъм незабавно трябва да се приложи пълната очаквана заместителна доза (не се прилага постъпално повишаване на левотироксина!). В първите (и най-важни за развитието) 12 гестационни седмици фетусът няма собствена продукция на тиреоидни хормони и разчита изцяло на майчината доставка. Откритият по време на бременност хипотиреоидизъм не е показание за прекъсването ѝ, но налага позадълбочено проследяване на феталната морфология и развитие.

По отношение на субклиничния хипотиреоидизъм са налице редица неясноти. Първо, засега не е сигурно доказано, че той е по-чест сред жени с инфертилитет. Второ, няма сигурни данни, че субклиничният хипотиреоидизъм намалява значимо шанса за забременяване. Данни за известно влияние има за нива на ТСХ > 4.0 mIU/L и особено в комбинация с налично АТЗ. Няма и сигурни данни, че лечението на субклиничния хипотиреоидизъм с левотироксин само по себе си подобрява фертилитета, но ако е налице и АТЗ, то заместителното лечение с левотироксин може да подобри хода на бременността след асистирана репродукция.

Хипертиреоидизъм – изявен или субклиничен

В представителното проучване на БДЕ от 615 жени 6.0% са имали изявена тиреотоксикоза и 5.2% – субклинична. Тези цифри са изненадващо високи, като се има предвид, че при жените обичайно се цитират честоти на тиреотоксикоза от около 1-1.5%. При тиреотоксикоза се повишават нивата на SHBG и общия естрадиол, спадат свободните фракции, увеличава се метаболизмът (клирънсът) на половите хормони и настъпват менструални аномалии по типа на по-чести кръвотечения, съпроводени с изтъняване на ендометриалната лигавица и понякога последвани от аменорея. Влиянието на тиреотоксикозата върху забременяването не е добре проучено. След забременяване основните рискове са ранна загуба на плода (при нелекувани тежки форми) или недоразвитие на плода (понижени размери, тахикардия и т.н.). Нелекуваната тиреотоксикоза създава и опасност от настъпване на тиреотоксична криза при родоразрешението, както и редица други акушерски и анестезиологични проблеми.

Автоимунни тиреоидни заболявания и фертилитет

Това съчетание е повод за големи „възнения“ сред пациентките и лекуващите ги лекари. Темата е много широка, затова тук ще бъдат разгледани основно аспектите, свързани със забременяването и асистираната репродукция.

Теориите за това как АТЗ пречи на забременяването, са много, но нито една не е потвърдена с достатъчна сигурност. Някои изследователи приемат, че наличието на АТЗ предполага генерализиран дефект в имунитета и толеранса към собствени и чужди антигени (оплодената яйцеклетка експресира и „чужди“ бащини белтъци). Отделни проучвания демонстрират наличие на тиреоидна пероксидаза (ТПО) на ниво гени и белтъци в ендометриума и плацентата. ТПО-Ат са откривани и в течността на доминантните фоликули при жени с АТЗ (но не и при здрави жени). ТПО-Ат са откривани по повърхността на яйцеклетката. Тяхното патогенетично значение обаче остава недоказано.

Тук се намесва и защитаваната от някои български лекари теория за ролята на NK клетките (Natural Killer) и тяхната негативна роля при имплантацията на оплодената яйцеклетка и ранната бременност. Предлагат се и някои неутвърдени лечебни подходи – вливания на глюкокортикоиди, венозни имуноглобулини и други. Тествани в края на миналия век, тези интервенции не са показали значима ефективност. От гледна точка на автора измерването на NK клетките и опитите за повлияването им с различни лекарства са ненужни и дори нежелателни (забавя се изкуствено асистираната репродукция).

АТЗ са вероятно най-честите автоимунни заболявания при жени във фертилна възраст. В представителното проучване на БДЕ 23% от жените са имали положителни ТПО-Ат. В чуждестранни проучвания се цитират 10-15%. АТЗ са по-чести сред жените с яйчникова поликистоза – като свързващи фактори се изтъкват променящи имунния толеранс общи полиморфизми в трансформиращия растежен фактор-бета (TGF- β) и гена за фибрили-3. По принцип честотата на АТЗ е докладвана въз основа на положителни титри на ТПО-Ат, но днес значението на тиреоглобулиновите антитела (ТАТ) се приравнява с това на ТПО-Ат. Честотата на положителни титри на ТАТ сред българските жени е неизвестна засега. В наше проучване (Мекова и сътр., 2015) 9% от 153 пациенти с автоимунен тиреоидит са имали положителни ТАТ при отрицателни ТПО-Ат.

Метаанализи на малки проучвания показват слабо влияние на тиреоидните автоантитела върху фертилитета на еутиреоидни жени (съотношение на шансовете 1.5). Изглежда, че и профилактичното заместване с левотироксин при такива жени не подобрява фертилитета или протичането на бременността. Влиянието на АТЗ върху забременяването и бременността започва, когато ТСХ надхвърли 3.5 mIU/L. Неблагоприятното влияние на АТЗ върху успеха от асистираната репродукция изчезва, когато се прилага техниката на интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоида (ICSI).

Изводите дотук:

Ръководството на ЕТА предлага да се осъществява скрининг на всички жени с инфертилитет с измерване на ТСХ и антитела (само ТПО-Ат или още по-добре ТПО-Ат и ТАТ!). Лечение с левотироксин се препоръчва на всички жени с ТСХ > 4.0 mIU/L, а при такива с ТСХ 2.5–4.0 mIU/L, но налично АТЗ приложението на левотироксин може да се обмисля! Фактори в полза на приложението му са възраст > 30 години, предшестващи репродуктивни неуспехи, съпътстващи неблагоприятни за репродукцията фактори (например носителство на различни мутации, свързани с кръвосъсирването) и други.

Необходими са 2 важни уточнения:

1. Не се препоръчва генерализиран скрининг на всички жени, които смятат да забременяват! Такъв е необходим само за рисковите категории жени (виж и Ръководството за добра клинична практика при тиреоидни заболявания на БДЕ, 2019 год.) и за тези с доказан инфертилитет. Тоест първо правим опит за забременяване по естествен начин и ако това не стане, тогава започва търсене на причините.

2. Не се препоръчва генерализирано приложение на левотироксин при всички жени с АТЗ (основно автоимунен тиреоидит) и ТСХ между 2.5 и 4.0, които смятат да забременяват! У нас това се прави от съображения за сигурност – като евентуален вид „презастраховка“ срещу липсата на забременяване или неуспех на асистираната репродукция.

ЩИТОВИДНА ФУНКЦИЯ И АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ ПРИ ЖЕНАТА – ЯЙЧНИКОВ РЕЗЕРВ, ОВАРИАЛНА СТИМУЛАЦИЯ, ОПОЛЖДАНЕ, ЕМБРИОГЕНЕЗА

Яйчников резерв

Яйниковият резерв на жената е предопределен по време на феталното ѝ развитие и не може да бъде допълнително увеличен. Освен от наследствеността и процеса на остаряването той може да бъде намален в резултат на оперативни интервенции върху яйчниците, автоимунни процеси, лечение с някои

медикаменти (например цитостатици), тютюнопушене и други. Интересен е въпросът дали циклите на стимулация в хода на асистираната репродукция изразходват преждевременно този резерв, въпреки че тази хипотеза се отхвърля от повечето специалисти в областта. Преждевременната яйчникова недостатъчност се определя като загуба на яйчниковата функция преди 40-годишна възраст. Най-общо честотата ѝ е 1:10 000 преди 20-годишна възраст, 1:1000 – между 20- и 30-годишна възраст и 1:100 – между 30- и 40-годишна възраст. Една десета от жените може да влязат в менопауза преди 45-годишна възраст. Най-често се касае за идиопатична преждевременна яйчникова недостатъчност.

Функцията на щитовидната жлеза може да повлияе на яйчниковата стероидогенеза. Фоликулостимулиращият хормон (ФСХ) и трийодтиронинът (Т3) упражняват синергизъм върху разрастването на гранулоза в клетките. Рецептори и транспортери за ТСХ и тиреоидни хормони се експресират в яйчника, а във фоликуларната течност е доказано наличието на Т3, Т4 и ТПО-Ат.

Автоимунният тиреоидит (на Хашимото) се среща с по-голяма честота при жени с преждевременна яйчникова недостатъчност, синдром на Търнер и други. Затова и Европейското дружество по репродукция и ембриология предлага да се прави скрининг за тиреоиден автоимунитет при всички жени с преждевременна яйчникова недостатъчност.

Повечето проучвания показват обратнопропорционална връзка между нивата на антимюлеровия хормон (АМН) като маркер на яйчниковия резерв и ТСХ. По-ниски нива на АМН започват да се отчитат при повишаване на $ТСХ > 3.0 \text{ mIU/L}$. Връзката между АМН и наличието на положителен тиреоиден автоимунитет е по-спорна – някои проучвания показват по-голяма честота на яйчникова дисфункция при положителни титри на ТПО-Ат, докато други не намират такава връзка. Неясен остава и въпросът дали заместването с левотироксин би могло да подобри яйчниковия резерв, но има проучвания, които подкрепят

хипотезата за такова заместване при $ТСХ > 2.5 \text{ mIU/L}$ и положителни тиреоидни антитела. Затова и Европейското тиреоидно дружество предлага да се обмисли лечение с LT4 при субфертилни жени с тиреоиден автоимунитет и $ТСХ > 2.5 \text{ mIU/L}$, като се отчитат съпътстващите фактори.

Влияние на заболяванията на ЩЖ върху броя и качеството на яйцеклетките, оплождането и качеството на ембриона при стимулирана овулация

Поне 2 големи и авторитетни проучвания отхвърлят връзка между наличието на тиреоиден автоимунитет и броя на получаваните овоцити при стимулация (т.нар. „жътва“). Няма данни за връзка на броя овоцити с тиреоидната функция или пък с профилактичното приложение на левотироксин.

Вероятно съществува връзка между ТСХ и процента на оплодените яйцеклетки, като тази връзка започва да се изяснява при нива на $ТСХ > 3.9\text{--}4.0 \text{ mIU/L}$. Има и проучвания, които показват подобро оплождане при приложение на левотироксин при жени с $ТСХ > 4.0 \text{ mIU/L}$.

Натрупват се данни за връзка между по-малко успешното оплождане и наличието на тиреоиден автоимунитет. Тиреоидни антитела са откривани във фоликулната течност на субфертилни пациентки с АТЗ. Допуска се възможността тиреоидните антитела да се свързват и с антигени на повърхността на zona pellucida и по този начин да влошават оплождането.

Наличието на АТЗ се свързва и с понижено качество на оплодените яйцеклетки, докато не се отчита влияние на субклиничната тиреоидна дисфункция върху този параметър. Приложението на левотироксин успява да подобри качеството на ембрионите само при жени с $ТСХ > 4.0 \text{ mIU/L}$.

По-старите проучвания, основани на класическото *in vitro* оплождане, определено потвърждават влиянието на тиреоидния автоимунитет върху оплождането и вгнездяването на ембриона. Когато се прилага ICSI, тази зависимост отпада. Следователно методиката ICSI позволява да се заобиколи

неблагоприятното влияние на тиреоидния аутоимунитет върху оплождането и вгнездяването.

Влияние на яйчниковата стимулация върху функцията на ЩЖ

Съществуват различни протоколи за яйчникова стимулация и индукция на овулацията в рамките на асистираната репродукция. Всички те водят до свръхстимулация и постигане на супрафизиологични серумни нива на естрадиола (до 4000–5000 ng/L). Подобни нива се отчитат физиологично във втората половина на бременността.

Високата естрогенемия води до повишаване на тироксин-свързващия глобулин и оттам – до по-високи общи и по-ниски свободни нива на тиреоидните хормони. От друга страна, високият естрадиол стимулира продукцията на ТСХ и нивото му надхвърля 2.5 mIU/L при всяка трета еутиреоидна жена в периода на яйчникова стимулация.

Яйчниковата стимулация, водеща до повишени нива на ТСХ и понижени на свободен Т4 (fT4) се явява вид стимулационен тест, изявяващ функционалните резерви на ЩЖ. При наличен хипотиреозидизъм или АТЗ отговорът на ТСХ към стимулацията е по-бурен, докато този на fT4 – отслабен. Това е един от аргументите за добавяне на ниска доза левотироксин при тези подгрупи пациентки – целта е оптимизация на тиреоидните хормони и оттам – на изхода от стимулацията и оплождането.

За индукция на овулацията се използва човешки хорионгонадотропин (hHG), който наподобява ТСХ и от своя страна го потиска. При здрави жени приложението на hHG води до по-силно потискане на ТСХ и повишение на fT4, отколкото при жени с АТЗ. Тази зависимост се отчита основно при нива на ТСХ > 2.5 mIU/L в рамките на АТЗ.

В заключение, измененията на тиреоидните хормони при яйчникова стимулация са комплексни. При здрави жени съвкупният ефект на стимулацията (повишен естрадиол, hHG) е пренебрежим, докато при жени с хипотиреозидизъм/АТЗ с ТСХ > 2.5 mIU/L тя усилва

хормоналния недостиг. Оттам идва и препоръката за евентуално добавяне на левотироксин при тези подгрупи.

Добавката на левотироксин при еутиреоидни жени с АТЗ не подобрява клиничната бременност или шанса за раждане на живо дете. Същото важи и за жените, при които се прилага методиката ICSI. Затова и Европейското тиреоидно дружество е против масовото приложение на левотироксин по време на асистирана репродукция при жени с АТЗ, каквато за съжаление е практиката у нас.

Ефектът на яйчниковата стимулация върху тиреоидните хормони може да трае 1-3 месеца след провеждането ѝ. Затова първото им контролно изследване следва да се проведе след потвърждаване на бременността с втори положителен тест, което отговаря приблизително на 6 седмици от началото на стимулацията или 3 седмици след индукцията на овулацията. Ако не се е реализирала бременност, е уместно да се изчака 2-3 месеца, преди отново да се оценява тиреоидната функция.

Важно е да се отбележи, че еутиреоидни жени без АТЗ не се нуждаят от проследяване на тиреоидни хормони по време на яйчникова стимулация и след нея. Такова проследяване в отсъствие на АТЗ се налага само при жени на съпровождащо заместително лечение с левотироксин (след тиреоидектомия, радиоiod-лечение или при идиопатичен хипотиреозидизъм).

Щитовидна функция и фертилитет при мъжа

Данните за влиянието на щитовидната функция върху фертилитета при мъжете са още по-оскъдни, отколкото при жените. От физиологията е известно, че щитовидните хормони имат отношение към узряването на сертолиевите клетки по време на феталното развитие на мъжа, а в ранния постнатален период влияят и на диференциацията на Лайдиговите клетки и стероидогенезата. Честотата на субклиничните форми на тиреоидна дисфункция е 2-3 пъти по-висока при мъже с проблеми във фертилитета, отколкото при контроли с нормална оплодителна способност. Смята се, че тиреоидната дисфункция

повлиява митохондриалната активност и повишава окислителния стрес. Освен това еректилната функция се влияе от нивата на тиреоидните хормони.

Хипотиреоидизмът при мъжа води до понижена еректилна функция и забавена еякулация. Продължителният хипотиреоидизъм повлиява неблагоприятно морфологията и подвижността на сперматозоидите.

Хипертиреоидизмът води до понижено либидо, гинекомастия (хиперестрогенемия), еректилна дисфункция и преждевременна еякулация. Неблагоприятно се повлияват и морфологията и подвижността на сперматозоидите. Има данни, че лечението на хипертиреоидизма подобрява показателите от спермограмата.

Автоимунните тиреоидни заболявания при мъжа вероятно също влияят на фертилитета. 8-годишно проследяване на субфертилни мъже показва шанс от 1.6 пъти да развият АТЗ в сравнение с фертилни контроли. Като възможна причина за по-чести автоимунни заболявания се изтъкват по-ниските нива на андрогените. Друга възможност е наличието на общ имунологичен феномен, който уврежда и сперматогенезата.

Интересна взаимовръзка между мъжкия субфертилитет и карцинома на ЩЖ са показали епидемиологичните проучвания. Оказва се, че мъжете, които имат проблеми в областта на фертилитета, имат повишен риск (1.5 пъти) да развият карцином на ЩЖ. Родствениците по първа и втора линия на мъже с азооспермия имат до 2 пъти по-висок риск за тиреоидни неоплазми в сравнение със здрави контроли. Допуска се съучастието на общи патогенетични фактори като например абнормни гликопротеинови форми на алфа-субединицата (важна за фертилитета) или мутирани рецептори за тиреоидни хормони (важни за папиларния карцином).

И все пак авторите на консенсуса на ЕТА за асистираната репродукция от 2021 год. НЕ ПРЕПОРЪЧВАТ системен скрининг за тиреоидни заболявания при мъжете в безплодните двойки. Смята се, че при асистираната репро-

дукция реално са нужни един или няколко качествени сперматозоида, така че общият им брой и подвижност не са от такова важно значение. Скрининг за ТСХ, евентуално ТПО-Ат, се препоръчва при мъже с еректилна дисфункция, проблеми с еякулацията и абнормна спермограма. Асистираната репродукция не налага отлагане, ако хипо- или хипертиреоидният мъж има достатъчно сперматозоиди с добро качество.

Радиолечение и асистирана репродукция

Отрицателното въздействие на РЙЛ върху яйчниковия резерв се смята за потвърдено. Няколко проучвания проследяват нивата на антимюлеровия хормон (АМН) преди и след РЙЛ и установяват по-ниски стойности за до 12 месеца след една-единствена доза. Най-ниски са нивата на АМН около 3-ия месец след приложението на радиойода. Най-голямо понижение на АМН е отчетено при жени над 35-годишна възраст. Приложението на няколко сесии на РЙЛ има отрицателен кумулативен ефект. Отдавна е въведена препоръка за изчакване със забременяването за 6-12 месеца след РЙЛ. В консенсуса на ЕТА от 2021 год. се дава предимство на провеждането на РЙЛ за карцином на ЩЖ, което не бива да се отлага заради проблеми с фертилитета.

Отрицателното въздействие на радиолечението (РЙЛ) върху протичането на бременността също се смята за потвърдено. След РЙЛ за карцином на ЩЖ намалява честотата на живо раждане – основно при жени над 35 години (с до 30%). Посочено е, че се удължава и времето до раждане на живо дете.

Проблем за клиничната практика представлява и приложението на радиоактивни изотопи по време на кърмене. Ако по време на кърмене се провежда диагностична сцинтиграфия на ЩЖ (много ниска доза йонизиращо лъчение), то тя трябва да се осъществи с технеций или краткоживеещите изотопи на йода (^{125}I или ^{123}I), като млякото се изстиска от гърдата и се изхвърля в следващите 24-48 часа след изследването. Ако ще се провежда РЙЛ, е необходимо кърменето да се спре за няколко

(най-добре 6) месеца преди лечението, защото в гърдата по време на кърмене се експресират голямо количество натриево-йодни симпортери и радиоiodът ще се натрупа и ще увреди тъканта на млечната жлеза.

При мъжа РЙЛ също води до преходно повишение на фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) и влошаване на спермалните показатели. Честотата на дизомиите и анеуплоидиите нараства с до 50% на 3-ия месец след РЙЛ, като известен отрицателен ефект се запазва до 12-ия месец. Ако се касае за еднократно РЙЛ, измененията в спермограмата обичайно са обратими. Препоръката на консенсуса на ЕТА 2021 е при мъже след РЙЛ да се изчака поне 6 месеца, преди да се направи опит за оплождане.

ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА – 3 ЧЕСТО СРЕЩАНИ СЦЕНАРИЯ

Сценарий 1:

25-годишна здрава жена решава за първи път да прави опити за забременяване. Въпросът ѝ към специалиста по АГ или ендокринология е дали трябва предварително да си изследва щитовидни хормони/автоантитела.

Отговорът тук би трябвало да гласи, че при липса на обосновано подозрение за наличие заболяване или висок риск за такова не е необходимо предварително изследване. Първо се започва с опитите за естествено забременяване и ако не се постигне успех, тогава се започва търсене на евентуална причина. Логиката е, че иначе би трябвало предварително, преди започване на сексуалната активност, да се проверят и спермограмата на мъжа и проходимостта на фалопиевите тръби при жената, което е nonsense. Най-важните фактори си остават възрастта на жената и уцелването на прозореца на овулацията. Затова спомагат и комерсиални уринни лентички за доказване на овулация. Ако след 6 опита по време на доказана овулация не се постигне успех, започва търсене на причина.

Ако пациентката е по-тревожна, може да се предложи и междинен вариант. Започва се

със сексуалната активност и при първо вземане на кръв за изследване по друг повод се проверяват ТСХ, ТПО-Ат и евентуално ТАТ.

Сценарий 2:

25-годишна жена с доказан автоимунен тиреоидит решава за първи път да прави опити за забременяване. До момента не е провеждала лечение за ЩЖ. Въпросите ѝ към специалиста по АГ или ендокринолога са три:

- Дали автоимунният тиреоидит е пречка за забременяване;
- Дали трябва предварително да си изследва щитовидни хормони/автоантитела и при какви нива да започне с опитите за забременяване;
- Коя процедура за асистирана репродукция е най-препоръчителна.

Отговорът на първия въпрос е, че автоимунният тиреоидит НЕ Е пречка за забременяване при нива на ТСХ < 2.5 mIU/L и почти сигурно не пречи и при нива на ТСХ до 4.0 mIU/L. От гледна точка на сигурност в повечето случаи се цели ниво на ТСХ < 2.5 mIU/L, но това не е задължително при толкова младо момиче без предшестващи репродуктивни неуспехи.

Отговорът на втория въпрос съответно гласи, че може да се изследва ниво на ТСХ и ако то е < 2.5 или под 4.0 mIU/L (преценката се прави от лекуващия лекар), може да се започват веднага действия по забременяване. Излишно е да се изследват титри на доказано положителни антитела, защото между имунологична и биологична активност няма пряка зависимост. Ако ТСХ е над 4.0 mIU/L консенсусът на ЕТА 2021 препоръчва задължително лечение с левотироксин, а при нива между 2.5 и 4.0 mIU/L – по преценка на лекуващия лекар. Обикновено са достатъчни дози от порядъка на 25-50 mcg левотироксин ежедневно. ТСХ се измерва отново 4-6 седмици след назначаването на дозата.

Ако по някаква причина се провежда асистирана репродукция, най-препоръчително е интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоида (ICSI).

Сценарий 3:

25-годишна жена с автоимунен тиреоидит е забременяла спонтанно и в 6-а гестационна седмица е измерено ТСХ 12.4 mIU/L. Поставя се въпрос за прекъсване на бременността.

Новооткритият по време на ранна бременност хипотиреоидизъм НЕ Е показание за прекъсването ѝ, ако тя е желана. Необходимо е по-внимателно проследяване на плода с фетална морфология. По отношение на майката е необходимо бързо насищане с левотироксин, защото фетусът няма собствено производство на тиреоидни хормони до 12-а гестационна седмица. В коментирания случай дневна доза от 50-75 микрограма левотироксин, дадена направо без ескалация (без постепенно покачване) е уместен избор с контрол на ТСХ 2-4 седмици по-късно.

В приложения 1-3 са цитирани препоръките за Добра клинична практика при заболявания на ЩЖ на Българското дружество по ендокринология от 2019 год. в частта, касаеща тиреоидна дисфункция и бременност.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРЕПОРЪКИ НА БДЕ 2019 ГОД. – ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕННОСТ

Особености на лечение на хипертиреоидизма преди и през бременността

При планиране на бременност:

1. Определяне титъра на TRAb при пациентки с автоимунно тиреоидно заболяване.

2. При избор на медикаментозно лечение: зачеването е необходимо да се отсрочи до достигане на еутиреоидно състояние, доказано с хормонално изследване двукратно за 2 месеца, на фона на постоянна тиреостатична терапия (предпочитайки ММИ).

а) пациентката трябва да е информирана за възможността от развитие на малформации вследствие на тиреостатичната терапия.

б) при невъзможност за прилагане на тиреостатици се преминава към радикална тиреоидектомия

3. РЙЛ се прилага в редки случаи. Ако е проведено, бременността се отлага за срок от 6 месеца.

При бременни:

1. Цел на лечението е поддържане на еутиреоидно състояние (FT4 в горната граница на референтните стойности за срока на бременността).

2. Избор на медикамент: ПТУ с начална доза 50-200 mg дневно поради по-слабо изразените тератогенни ефекти. Възможен е прием на пропранолол 10-40 mg дневно за кратки периоди (риск от забавяне на интраутеринния растеж, фетална брадикардия, неонатална хипогликемия). Преход към ММИ може да се обмисли след 16-а гестационна седмица.

• При непоносимост към тиреостатици се преминава към тиреоидектомия през третия триместър.

• В случаите, когато има ремисия на ББ (нисък титър на TRAb и еутиреоидно състояние) може да се преустанови тиреостатичното лечение с последващо проследяване на всеки 2 седмици през първия триместър и на всеки 4 през втория и третия триместър. При висок титър на TRAb (> 3 пъти над горна граница) в късната бременност е необходимо плодът да се следи за тиреоидна дисфункция.

След раждане:

Съществува повишен риск за рецидивирание на ББ през първите 7-9 месеца. В този период се предпочита ММИ пред ПТУ поради по-ниския риск от хепатотоксичност. Дози за ММИ < 20 mg дневно и ПТУ < 250 mg дневно се приемат за безопасни, като приемът е фракциониран, след кърмене.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПРЕПОРЪКИ НА БДЕ 2019 ГОД. – ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕННОСТ

Хипотиреоидизъм и бременност

Алгоритъмът на поведение за диагностициране на тиреоидна дисфункция при бременни жени изключва универсален скрининг за TSH на всички здрави жени. Единствено при наличие на рискови фактори има индикации за скрининг за нарушения във функцията на щитовидната жлеза по време на бременност и това са:

– клинични симптоми за тиреоидно заболяване

- повишени тиреоидни антитела или гуша
- след операция на щитовидна жлеза
- провеждано лечение с левотироксин
- жени над 30-годишна възраст
- фамилност за тиреоидно заболяване
- жени със захарен диабет тип 1 или друго аутоимунно заболяване
- жени с предшестващ аборт или преждевременно раждане
- многоплодна бременност
- болестно затлъстяване ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$)
- приложение на амиодарон, литий, йодсъдържащи рентген-контрастни вещества последните седмици преди забременяване
- жени от региони с йоден дефицит.

Хипотиреоидизъм по време на бременност се определя като повишена концентрация на TSH над горната граница на триместър-специфичните за бременни референтни норми в съответната популация. При липса на такива могат да се използват следните норми:

- първи триместър: 0,1–2,5 mIU/L;
- втори триместър: 0,2–3,0 mIU/L;
- трети триместър: 0,3–3,0 mIU/L.

При повишена серумна концентрация на TSH трябва да се изследват FT4 и TPOAb. Това ще помогне да се разпознаят субклиничен от явен хипотиреоидизъм, както и изолирана хипотироксинемия от централен хипотиреоидизъм.

В случай на повишени стойности на TSH и негативни TPOAb, трябва да се изследват TgAb. Чрез ултразвуково изследване на щитовидната жлеза може да се оцени наличието на хипоехогенност или нехомогенност на паренхима, което насочва диагнозата към аутоимунен тиреоидит.

Поведение при хипотиреоидизъм по време на бременност:

При хипотиреоидни жени, планиращи бременност, трябва да се изследват серумните нива на TSH преди забременяване и да се адаптира дозата на LT4 така, че да се постигнат нива на TSH в референтните стойности – 0,4 и 2,5 mIU/L.

Жени в репродуктивна възраст, лекувани за хипотиреоидизъм, трябва да се консултират във връзка с вероятността за повишени LT4 нужди по време на бременност. Тези жени задължително трябва да посетят лекуващия си

лекар при потвърдена или суспектна бременност.

Хипотиреоидни пациентки, провеждащи лечение с LT4, със суспектна или потвърдена бременност трябва да повишат дозата на LT4 с 20-30% и незабавно да уведомят лекуващия си лекар с оглед последващи изследвания и контрол. Друга възможност е добавяне на две таблетки седмично от настоящата дневна доза на LT4.

Поведение при субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременност:

- препоръчва се включване на LT4 терапия при:
 - TPOAb (+) жени със стойности на TSH над горната граница на специфичните за бременни референтни стойности
 - TPOAb (-) жени със стойности на TSH $> 4,0 \text{ mIU/L}$.
- терапия може да се обмисли при:
 - TPOAb (+) жени със стойности на TSH $> 2,5 \text{ mIU/L}$ и под горната граница на специфичните за бременни референтни стойности
 - TPOAb (-) жени със стойности на TSH над горната граница на специфичните за бременни референтни стойности и $< 10,0 \text{ mIU/L}$
- LT4 терапия НЕ се препоръчва при:
 - TPOAb (-) жени с нормални стойности на TSH (TSH в рамките на специфичните за бременни референтни стойности или $< 4,0 \text{ mIU/L}$, ако такива не са налице).
 - При изолирана хипотироксинемия не се препоръчва рутинно лечение по време на бременност.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ПРЕПОРЪКИ НА БДЕ 2019 ГОД. – ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА И СТЕРИЛИТЕТ

Поведение при жени със стерилитет

1. Препоръчва се изследване на серумните нива на TSH при всички жени в детеродна възраст със стерилитет.
2. Препоръчва се включване на заместително лечение с LT4 при жени със стерилитет и установен хипотиреоидизъм, които желаят бременност.

- При еутиреоидни бременни, които са TPOAb (+) или TgAb (+), трябва да се проследява

серумното ниво на TSH на всеки 4 седмици до средата на бременността.

- Не се препоръчва селен за лечение на ТРОАб (+) жени по време на бременност.

- При еутиреоидни жени с позитивни антитела, които целят забременяване по естествен път, липсват достатъчно доказателства за подобряване на фертилитета при включване на лечение с LT3.

- Включването на LT4 при ТРОАб (+) еутиреоидни бременни с анамнеза за предходни аборти може да има потенциални ползи при минимален риск. В тези случаи 25-50 µg LT4 е препоръчителната начална доза.

- Недостатъчно доказателства съществуват за това дали LT4 терапията подобрява успеваемостта за забременяване след асистирана репродукция при ТРОАб (+) еутиреоидни жени. Въпреки това в тези случаи може да се включи LT4 лечение поради потенциалните му благоприятни ефекти при минимален риск. В тези случаи 25-50 µg LT4 е препоръчителната начална доза.

- Препоръчва се включването на LT4 лечение с цел постигане на серумно ниво на TSH < 2,5 mIU/L при жени, предприемащи in vitro процедура или ICSI.

Библиография

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3): 315–89.
2. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8 Suppl):S1-47. doi: 10.1210/jc.2007-0141.
3. Anderson RE, Hanson HA, Patel DP, et al. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril*. 2016; 106(3): 731–8.
4. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod*. 2018; 33(8): 1408–16.
5. Brubaker WD, Li S, Baker LC, Eisenberg ML. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology*. 2018; 6(1): 94–8.
6. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ ICSI outcome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6): 775–90.
7. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, et al. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid*. 2017; 27(9):1194-1200.
8. Colella M, Cuomo D, Giacco A, et al. Thyroid Hormones and Functional Ovarian Reserve: Systemic vs. Peripheral Dysfunctions. *J Clin Med*. 2020;9(6):1679. doi: 10.3390/jcm9061679.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):e2461.
10. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, et al. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of U.S. claims data. *J Urol*. 2015; 193(5): 1596–601.
11. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014 Jun;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.
12. Mintziori G, Goulis DG. European Thyroid Association guidelines in comparison with the American Thyroid Association and Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(1):174-5. doi: 10.14310/horm.2002.1554.
13. Osuka S, Iwase A, Goto M, et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res*. 2018;50(7):537-542. doi: 10.1055/a-0637-9430.
14. Poppe K, Autin C, Veltri F, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5): 1755-1766. doi: 10.1210/jc.2017-02633.

15. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790.
16. Shinkov A, Borissova A-M, Kovatcheva R, et al, 2013 Thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Bulgarian adults. *Centr Eur J Med* 8(6):742-748. doi: 10.2478/ s11536-013-0235-9.
17. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, et al. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):26. doi: 10.1186/s12958-016-0162-0.
18. Българско дружество по ендокринология и Министерство на здравеопазването. Препоръки за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза. София, 2019 год.
19. Мекова, Р., М. Боянов, А. Цакова, Д. Бакалов. Честота на повишени титри на TSH рецепторни антитела (TRAb) при пациенти с аутоимунен тиреоидит и различна тиреоидна функция. Юбилеен национален конгрес по ендокринология, 8-11 окт. 2015, Пловдив. Сборник резюмета, постер 17, стр. 119-120.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

<http://cml.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2022

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	4	40
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	2	20
Медицински мениджмънт и здравна политика	3	21
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакт:

Д. Андреева – d_viki@cml.mu-sofia.bg, ☎ 02 952-59-20, 02 92-30-500

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или

по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код:

BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.

ГРАНИЧНА АВТОНОМНА КОРТИЗОЛОВА СЕКРЕЦИЯ (СУБКЛИНИЧЕН, АКТХ-НЕЗАВИСИМ СИНДРОМ НА КУШИНГ)

ESE 2021. Is autonomous cortisol secretion a "real" disease that we have to treat ? Lecture. Symposium 2 – Adrenal incidentalomas. 23rd European Congress of Endocrinology. 2021.

Надбъбречните инциденталомы са все по-честа находка на фона на все по-широкото ползване на компютърната томография на гръден кош и на корем. Най-честият синдром на хормонална свръхпродукция сред пациентите с надбъбречни инциденталомы е автономната кортизолова секреция. Дори лекият хиперкортизолизъм е свързан с негативни последици.

В своята лекция „Автономната кортизолова секреция истинско заболяване ли е и трябва ли да се лекува?“ *Antoine Tabarin* прави ясен и прецизен преглед на темата за лекия хиперкортизолизъм с надбъбречен произход.

Автономната кортизолова секреция е част от един континуум – в единия край е нефункциониращият надбъбречен аденом, а в другия – явният синдром на Кушинг, изявен с пълната палитра от симптоми и признаци на хиперкортизолизъм.

При клинично съмнение се започва с дексаметазонов тест – с 1 mg скринингов тест за потискане. Вечерта след 23 часа пациентът изпива 1 mg дексаметазон. Сутрешен кортизол между 8 и 9 ч. сутринта < 50 nmol/L (1.8 µg/dl) отхвърля автономна кортизолова секреция; сутрешен кортизол над 140 (над 137) nmol/L (5 µg/dl) я потвърждава; стойност между 50 и 140 nmol/L се смята за „сива зона“ – автономната кортизолова секреция е все още възможна. Тестът може да се проведе и амбулаторно.

Тестът се смята за правилно изпълнен, ако липсват фактори, променящи метаболизма на дексаметазона. Това са някои лекарства, ензимни индуктори. Също така е известно, че различните хора абсорбират в различна степен дексаметазона и нивата му в кръвта са доста вариабилни при различните пациенти,

приели една и съща доза дексаметазон. Предлага се дори нивото му да се измери в кръвта по време на скрининговия блокаж, за да се докаже, че е абсорбирано достатъчно количество.

При пациентите, попаднали в „сивата зона“, се прилагат още тестове – измерва се 24-часова кортизолурия, базалното ниво на АСТН сутрин, а скрининговият блокаж се повтаря отново след 3-12 месеца. Това не се счита за дълъг изчаквателен период, тъй като става дума за едно леко, субклинично състояние, развиващо се бавно във времето. Не така стои въпросът с явния, клиничен синдром на Кушинг, при който диагнозата и лечението не бива да се отлагат твърде дълго и който не е обект на този текст.

Тези допълнителни лабораторни изследвания се провеждат: 1) при всички пациенти, при които се е доказала автономна секреция на кортизол след скрининговия блокаж с 1 mg (пл. кортизол над 140 nmol/L) и 2) всички пациенти, попаднали в „сивата зона“ (пл. Кортизол между 50 и 140 nmol/L), които имат придружаващи заболявания (артериална хипертония, захарен диабет, т.н.).

Клиничният хиперкортизолизъм води до множество негативни последици като сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет, артериална хипертония, остеопороза, психични и неврокогнитивни нарушения и други. Нивото на серумния кортизол след скринингов блокаж с 1 mg дексаметазон корелира със степента на висцерално затлъстяване (*Debono M et al., JCEM, 2013*). С увеличаване на висцералната мастна тъкан се повишава инсулиновата резистентност, развива се метаболитен синдром, повишава се артериалното налягане, развива се дислипидемия. Установено е, че колкото по-близо до горния „cut-off“

на теста (140 pmol/L) се намира серумният кортизол, толкова по-вероятно е пациентът да страда от сърдечно заболяване.

По подобие на клиничния синдром на Кушинг и при субклиничния пациентът развива бавно множество придружаващи заболявания, свързани с хиперкортизолизма. Тогава трябва ли да се лекуват тези по-леки форми?

И така, на въпроса трябва ли да се лекуват пациентите с автономна секреция на кортизол, отговорът е „да“, ако погледнем към метаанализите. Според данните от проучванията след адrenaлектomia тези пациенти имат подобрение в артериалното налягане, в контрола на диабета и т.н. Ако обаче попитате: „Този конкретен индивид с автономна свръхпродукция на кортизол ще има ли полза от адrenaлектomia?“, отговорът е „не знаем“. Резултатът от лечението е силно променлив, някои пациенти се повлияват значимо и имат полза, други – не. По същия начин стои въпросът и за това кое да предпочетем – адrenaлектomia или консервативно лечение. И този отговор е неясен. Причината е, че има много малко проучвания; дефинициите на автономна кортизолова секреция в тях са различни; пациентите са проследявани различно дълго или изобщо не са проследявани.

След адrenaлектomia се проследява ефектът върху кръвното налягане, кръвната захар, липидния профил, НОМА индекса. Ако преди операцията пациентът е имал АСТН < 10 pg/ml, 24-ч-кортизолурия > 70 µg/24 ч или пл. кортизол > 3 µg/dl, след скрининговия дексаметазона тест с 1 mg вероятността той да има подобрение на горните показатели след адrenaлектomia е голяма.

В заключение, ние не знаем много за субклиничния хиперкортизолизъм, дължащ се на автономна секреция от надбъбречните жлези. Засега няма нито едно проучване, което да е проследило достатъчен брой лица, за да отговорим на въпроса лечението на този синдром ще промени ли смъртността? Ние не знаем каква ще е ползата за пациентите, ако се оперират. Индивидуално е и колко от пациентите с автономна кортизолова секреция ще отговорят на консервативното лечение (Debono M et al., PlosOne, 2013; Belokovskaya, R. et al., Endocr. Pract., 2019). Например в проучването на Belokovskaya, R. et al. 6 пациенти получават мифепристон (mifepristone 300 mg

дневно) за 3 или 6 месеца. След това пациентите имат спад в НОМА индекса. Нужни са много по-обширни проучвания при повече пациенти с по-продължително проследяване. До получаването им ние трябва:

1) Да продължаваме да търсим и доказваме автономната кортизолова свръхпродукция.

2) Да насочваме към адrenaлектomia само пациенти със сигурна диагноза и налични придружаващи заболявания.

3) Да лекуваме активно всички придружаващи заболявания при тези пациенти.

Много въпроси търсят своя отговор. Например съществува хипотеза, според която инсулиновата резистентност е първичната причина за появата на надбъбречните аденоми, които в началото са нефункциониращи, но с времето стават функциониращи. Така, въпросът за „яйцето или кокошката – кое е първото?“ е и случаят с хиперкортизолизма и инсулиновата резистентност.

Самият тест за доказването на хиперкортизолизъм трябва да се стандартизира. Тестът с 1 mg дексаметазон не се влияе особено от наднормено тегло или налично затлъстяване, но например се знае, че с напредване на възрастта плазменият кортизол, измерен след скринингов блокаж, е малко по-висок. Налични са възрастови промени, но ние не разполагаме с референтни граници за плазмения кортизол в хода на експресния блокаж, съобразени с възрастта. Различната резорбция на дексаметазона също е важен въпрос. Затова не бива никога да поставяме диагнозата на базата само на един тест. Винаги се налага потвърждаване с няколко допълнителни теста, което спокойно може да стане след 3-6 месеца.

Библиография

1. ESE 2021. Is autonomous cortisol secretion a "real" disease that we have to treat? Lecture. Symposium 2 – Adrenal incidentalomas. 23rd European Congress of Endocrinology. 2021.
2. Belokovskaya R et al. Mifepristone Treatment for Mild Autonomous Cortisol Secretion Due to Adrenal Adenomas: A Pilot Study. Endocrine Practice. 2019, Volume 25, ISSUE 8, P846-853, DOI: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0047>
3. Debono M et al. Cortisol as a Marker for Increased Mortality in Patients with Incidental Adrenocortical Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99: 4462–4470.

М. Боянова

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ ТИРЕОИДНАТА ОФТАЛМОПАТИЯ

ESE 2021. Meet The Expert 1 – New therapies in the treatment of thyroid ophthalmopathy.
23rd European Congress of Endocrinology. 2021

Отправни точки:

- Какви са индикациите за имunosупресивно лечение при пациенти с тиреоидна офталмопатия? Кога и как да лекуваме?
- Кортикостероидите ли са все още водещият медикамент за лечение на тиреоидната офталмопатия? Какво да правим, ако с тях не се получи очакваният ефект?
- Кой нови имunosупресивни медикаменти са проучени при тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО)?

Четири лекарства, изпитани в рандомизирани контролирани проучвания (т.е. за тези лекарства има и научни, и клинични данни, и сигурни доказателства за благоприятен ефект), ще бъдат разгледани по-подробно: rituximab, tocilizumab, belimumab и teprotumumab.

Rituximab е насочен срещу В-клетките (В-лимфоцити), belimumab е насочен срещу BAFF – цитокин, произвеждан по време на узряването на В-клетките, tocilizumab – противодейства на IL-6/IL6R, teprotumumab е насочен срещу IGF1R – рецептора за инсулиноподобния растежен фактор-1.

Rituximab

Преди 10 години научната група, в която участва Mario Salvi, авторът на тази лекция, установява, че rituximab „изчиства“ CD20 лимфоцитите и CD3 лимфоцитите. Тогава rituximab е сравнен с класическата пулсова терапия с кортикостероиди и с плацебо. Това, което се вижда, е, че както в орбитите, така и в периферията, този ефект е значителен. Когато е сравнен с метилпреднизолон, се установява, че CAS

(clinical activity score) се намалява стремително до 12-ия месец от излязата на ТАО, когато е и периодът, в който ние използваме интравенозни кортикостероиди (КС) при това заболяване, но по-интересното е, че след 12-ия месец заболяването остава стабилно при лекуваните с rituximab, а при лекуваните с метилпреднизолон има случаи на ново обостряне. След това авторите сравняват двете групи по показателя EUGOGO composite score и намират, че с rituximab влошаване има при 6,6% от лекуваните спрямо 50% от лекуваните с кортикостероиди (КС), т.е. много по-лоши резултати за КС. Стабилно остава заболяването при 33% от лекуваните с rituximab спрямо 12,5% – с метилпреднизолон. Подобрене има при 60% от лекуваните с rituximab спрямо 37,5% – с метилпреднизолон. По-късно обаче в клиниката Майо в САЩ се провежда второ рандомизирано проучване, където не се потвърждава превъзходството на rituximab спрямо плацебо. В обзор от 2017 г. тези данни се анализират подробно (Stan MN, Salvi M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials. Eur J Endocrinol. 2017 Feb;176(2):R101-R109. doi: 10.1530/EJE-16-0552. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760790).

Авторът на италианското проучване Mario Salvi прави „post-hoc“ анализ на данните си и сравнява своите пациенти с пациентите, проследени в клиниката Майо. В италианското проучване продължителността на болестта е по-кратка – това са пациенти с наскоро установена ТАО, средна продължителност на заболяването 4-5 месеца (спрямо над 12-30 ме-

сеца в проучването в клиниката Майо), включени са по-млади пациенти (51 срещу средно 57 години), с по-ниски титри на ТРАК (средно 10.7 срещу средно 23 IU/L; ТСХ-рецепторните антитела са били > 20 IU/L при 7/13 пациенти в проучването от клиниката Майо; и само при 5/15 пациенти в италианското. В италианското проучване е имало повече пушачи (66%). Като се изключи табакизмът, всички останали фактори благоприятстват по-добрия ход на лечението на ТАО в италианското проучване и с това до известна степен се обяснява демонстрираният благоприятен ефект на rituximab. Лекувани са по-млади пациенти, с новоизявено заболяване, в активна фаза, с по-нисък титър на ТСХ-рецепторните антитела. Следователно rituximab е най-ефективен рано, в началото на заболяването, когато възпалението е много силно. Същият автор (Salvi et al., 2012) изучава ефекта на rituximab в по-ниска доза – 100 mg – и отчита, че още на 45-ата мин след приложението му броят на В-CD20-клетките е почти нула, почти са изчерпани, а в проучването си от 2021 г. Vannucchi et al. показват добър ефект от еднократна инфузия с Rituximab в доза 100 mg при пациенти с по-голяма давност на ТАО, както и при неуспех от КС терапия. През 2016 год. Европейската група за изучаване на тиреоид-асоциираната офталмопатия (EUGOGO) публикува препоръки за поведение при ТАО (налични в предходни броеве на сп. *Ендокринни заболявания*), в които rituximab е предложен като средство от втора линия, когато класическите КС не са ефективни.

Belimumab

Той е насочен срещу BAFF – цитокин от семейството на TNF, като неговата роля е да подпомогне узряването на В-лимфоцитите. През 2012 г. излизат публикации, че BAFF е повишен при ТАО. Тиреоцитите също експресират BAFF. В рандомизирано клинично проучване с участник Mario Salvi, Belimumab (прилаган обичайно при пациенти с лупус еритематодес), се прилага в доза 10 mg/kg тегло при пациенти с ТАО и е сравнен с метилпреднизолон; на 12-ата седмица ефектът на метилпреднизолон е много по-изявен, по-силен, а на 24-тата седмица те се изравняват по

ефективност. Това са данни, обявени за първи път по време на ESE 2021, а авторите са първите, които изпитват belimumab при ТАО. Двете субстанции инактивират ТАО еднакво добре, но метилпреднизолон го прави по-рязко, защото има по-мощен противовъзпалителен ефект.

Teprotumumab

Teprotumumab е моноклонално антитяло, насочено срещу IGF1R. Стана ясно, че IGF1R и TSH-R са в ключово взаимодействие при пациентите с ТАО. Двата антигена си взаимодействат и това е част от патогенезата, основно на адипогенезата, която се случва в орбитите. През 2020 г. в NEJM са публикувани данните при пациенти с ТАО и teprotumumab показва много бърз и траен ефект (Terry Smith проучва ефекта му върху проптозата; R. S. Douglas – върху клиничната активност). Проптозата намалява с 2,5 mm – нещо, което досега не е описвано с никое друго лекарство; също се подобрява диплопията, намалява активността на болестта (CAS); на 24-тата седмица и мускулите намаляват по размер на магнитнорезонансна томография (MPT) след само една доза.

Има непубликувани данни от 2021 г., че лекарството е ефективно както при скоро отключена болест (под 8 месеца продължителност), така и при над 12 месеца продължителност на ТАО.

Лошото при ТАО е, че при него честотата на обострянията е около 60% и това поставя под въпрос истинския модифициращ ефект на тези лекарства, тъй като при 40% така или иначе изобщо няма да се случи обостряне на болестта; нещо повече, пациентите не са проследени достатъчно дълго.

Tocilizumab

Tocilizumab противодейства на IL-6/IL6R. Медикаментът е изпитан при пациенти с КС-резистентна ТАО, но ефектът му спрямо плацебо не е много голям (данни от 2018 г.). В проучването TOGO (Tocilizumab in Active Moderate-severe Graves' Orbitopathy; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04876534>) tocilizumab 8 mg/kg тегло като еднократна инфузия на всеки 4 седмици за 4 месеца се сравнява с класическата схема метилпреднизолон

500 mg седмично/6 седмици, след това 250 mg/6 седмици (общо 12 седмици). Резултати се очакват през есента на 2022 г. Може би е важно да се спомене, че в проучването са избрани 7 включващи критерия и 47 изключващи, като за неподходящи за това лечение се считат всички пациенти с по-значими отклонения в пълната кръвна картина, тези с имунодефицитни състояния, лекуваните с метотрексат и др.

В заключение, много нови патогенетични механизми са намерени при тази сложна болест, която най-често е съчетана с базедова болест и много по-рядко и по изключение – не е.

В **дискусията** след презентацията се хвърля поглед към терапията със соматостатинови аналози, които не се прилагат вече, тъй като са неефективни.

На въпроса за **безопасността** на КС и на по-новите имуносупресивни медикаменти, Марио Салви съветва и двете групи лекарствени средства да се прилагат много внимателно, в оптималния вариант – в болница, където пациентът може да бъде наблюдаван за поява на странични ефекти, за повишаване на чернодробните ензими (след КС във високи дози) или поява на инфекция (след rituximab например). Пациентите трябва да се извикват на ежеседмичен контрол.

На въпроса „Какъв ще е подходът ви при пациент с ТАО, резистентен на лечение с КС?“, Марио Салви отговаря, че описаните в лекцията терапии се прилагат „off-label“, така че, ако етичната комисия на болницата позволи, те могат да се използват. Например в неговата болница медикаментът се използва при избрани пациенти с ТАО. Към момента само teprotumumab е регистриран от FDA с индикация ТАО. Обаче всички тези лекарства са прилагани много малко и за други индикации като рак също е натрупан малко опит с тях, така че специалистът препоръчва много, много внимателно приложение, ако изобщо се прилагат. Например за teprotumumab все още има данни от твърде малко лекувани пациенти, нищо че има одобрение от FDA.

На въпроса какво е мястото на **селена** в лечението на ТАО, специалистът отговаря, че се-

лен се препоръчва при лека ТАО в комбинация с локални мерки. При умерени и тежки форми селенът не помага.

На въпроса „Защо не прилагаме rituximab вместо КС, щом е толкова ефективен?“, специалистът отговаря:

„Защото той: 1) изчерпва напълно В-CD20-клетките и пациентите са силно имуносупресирани за един немалък период – няколко седмици, и податливи на инфекции; 2) той не е одобрен от FDA и е „off-label“, и 3) ефективен е само при скорошно заболяване, а това често не е случаят – идват пациенти, лекувани първо с КС, минали са 12 седмици, след 12 месеца заболяването се обостря, и те идват, но лекарството не е ефективно след едногодишна давност на болестта.“

„Колко време се използва Rituximab – каква е схемата?“

„Съществуват няколко схеми. Първа схема: 100 mg интравенозно – базисно и след 2 седмици пак 100 mg – това е всичко; няма нужда от втори курс или нещо такова; ТАО е самолимитиращо се заболяване; това не е ревматоиден артрит, където лечението е непрекъснато. Там се правят тези 2 инжекции и после през няколко месеца; за лимфом – всеки месец.

Втора схема: 500 mg еднократно.

Трета схема: 100 mg еднократно.

Може след няколко месеца да се повтори по преценка, ако ефектът е непълен, и с това курсът на лечение с този медикамент приключва.“

„При пациент с ТАО и хепатит С как бихте постъпили?“

„При хепатит В ще приложим противовирусен медикамент и после ще проведем курса с КС; при хепатит С също – важно е пациентът да се проследи от хепатолог. Не е противопоказано лечението с КС. При възрастни пациенти (70+) може да започнем с 500 mg и после да намалим на 250 mg седмично.“

„Какво мислите за класическите имуносупресанти като метотрексат?“

„Метотрексат и азатиоприн са използвани при ТАО, но сега вече не се прилагат.“

„КС + метотрексат + ритуксимаб в пониска доза е възможно; това е комбинация, прилагана и при нас, за да се намали дозата на всеки един компонент – нарича се „cortico-steroid-sparing regimen“.

Метотрексат не помага като монотерапия.

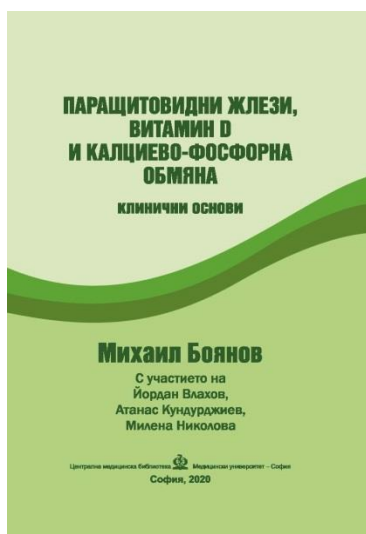
Библиография

1. ESE 2021. Meet The Expert 1 – New therapies in the treatment of thyroid ophthalmopathy.

23rd European Congress of Endocrinology. 2021.

2. Stan MN, Salvi M. Management of Endocrine Disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials. Eur J Endocrinol. 2017 Feb;176(2):R101-R109. doi: 10.1530/EJE-16-0552. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760790).
3. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Thyroid. May 2021.821-828. <http://doi.org/10.1089/thy.2020.0269>

М. Боянова



ПАРАЩИТОВИДНИ ЖЛЕЗИ, ВИТАМИН D И КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНА ОБМЯНА

КЛИНИЧНИ ОСНОВИ

Михаил Боянов

с участието на Йордан Влахов, Атанас Кундурджиев, Милена Николова

Централна медицинска библиотека, Медицински университет – София, 2020, 344 с.

Ръководството третира много актуален и важен за клиничната практика проблем – нарушенията в обмяната на калция и фосфора, синтеза и секрецията на витамин D и заболяванията на паращитовидните жлези.

Авторът и неговият екип са подбрали много важни за клиничната практика аспекти от изучаването на метаболитните пътища на калция, фосфора и витамин D и на функцията на паращитовидните жлези; установяването на патологичните отклонения в тях (хипер- и хипокалциемични състояния) чрез набор от рутинни и нови биомаркери, динамични тестове и образни методи; възможностите за успешно справяне с последиците и развиващите се усложнения, включително костни и бъбречни заболявания. Застъпена е регулацията на калциево-фосфорната обмяна при някои физиологични състояния – стареене, бременност и кърмене, при които често се допускат диагностични грешки поради неправилна интерпретация на получените тестове. Отделено е специално място за описание регулацията на фосфатната хомеостаза, етиологията, патогенезата и характеристиките на хипер- и хипофосфатемичните състояния, разстройствата на магнезиевата обмяна със съответните им клинични прояви, които са по-малко познати и обичайно създават диференциалнодиагностични затруднения. С вещина са отразени и рядко срещани отклонения и синдроми – фамилна хиперкалциемична хипокалциурия, автоимунна хипокалциурична хиперкалциемия, идиопатична инфантилна хиперкалциурия, синдроми на Фанкони и калципенични рахити и др., като са представени най-новите достижения на генетиката и молекулярната биология в разкриване на естеството им. Наред с това са разгледани в диагностичен, диференциалнодиагностичен и терапевтичен план и по-широко известни и чести ендокринни заболявания, най-вече тези на паращитовидните жлези и на костната система.

Представената информация е добре онагледена със 79 фигури и прегледно обобщена с 45 таблици, което способства за по-лесното възприемане на представените данни. Те от своя страна могат да бъдат препоръчани на широка аудитория – студенти, специализиращи лекари, специалисти по вътрешни болести, ендокринология, нефрология и всички, които имат интерес към калциево-фосфорната обмяна и нарушенията в костния метаболизъм.

ПЪРВИЧЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ

ESE 2021. OC1.5 – Primary Results from MATCH: a Randomised Controlled Trial in Primary Aldosteronism. Oral Communications 1: Adrenal and Cardiovascular Endocrinology. 23rd European Congress of Endocrinology. 2021

Първичен хипералдостеронизъм може да се докаже при 5-10% от пациентите с артериална хипертония. При около 50% от тях първичният хипералдостеронизъм е унилатерален, т.е. потенциално лечим хирургично. Все още обаче под 1% от всички тези пациенти успешно достигат до правилната диагноза и лечение. Една от причините е, че в момента златният стандарт за категоризиране на първичния хипералдостеронизъм като едностранен или двустранен е провеждането на инвазивно изследване през адреналните вени (AVS) с измерване на концентрацията на алдостерон във всяка от тях, с което се установява произходът на свръхпродукцията. Освен че е инвазивно, това изследване се прави на много малко места, основно в специализирани центрове.

11c-Mitomidate PET CT е нов, неинвазивен метод, с който успешно се определя локализацията на хипералдостеронизма. Това е образно изследване, обект на нуклеарната медицина. В проучването MATCH всички 143 пациенти с доказан първичен хипералдостеронизъм са подложени на това изследване и след това на златния стандарт – катетеризация на надбъбречните вени. Изводите от проучването са, че двата метода са съпоставими и че и двата са много точни. **Около 50% от случаите на едностранен първичен хипералдостеронизъм се доказват и с двата метода, а при други 50% диагнозата се поставя при едно от двете изследвания** (т.е. при 50% от пациентите с едностранен първичен хипералдостеронизъм ще са нужни и двете изследвания, за да се латерализира процесът поне с едно от тях). Точността и съпоставимостта на двата диагностични метода – 11c-Mitomidate PET CT и AVS, е видима от това, че всички оперирани пациенти постигат поне едно от двете: **биохимично** оздравяване или

клинично подобрене с нормализиране на артериалното налягане след операцията.

Успехът от оперативното лечение може да се предскаже и със **следния емпиричен тест**, използван и в проучването MATCH: пациентът приема спиронолактон 1 месец в максимално толерирана доза (започва се от 50 mg дневно, след 2 седмици дозата се повишава до 100 mg дневно и след още 2 седмици пациентът се извиква за оценка и измерване на артериалното налягане). Ако кръвното му налягане спадне, това е сигурен предиктор на добър резултат от операцията и пълно излекуване на хипертонията. Може да се използва и по-селективният медикамент еплеренон. Повечето пациенти, при които систолното артериално налягане е спаднало поне с 20 mm Hg на 4-тата седмица от приема на спиронолактон преди операцията или е спаднало под 135 mm Hg като абсолютна стойност в хода на теста, постигат и клинично подобрене 6 месеца след адреналектомията.

В споменатото проучване пациентите, насочени за едностранна адреналектомия, са проследени на 1-ви, 3-ти, 6-и, 12-и и 24-ти месец, а пациентите, лекувани медикаментозно – на 9-и, 12-и и 24-ти месец. Основните два маркера за успех от адреналектомията са били клинично подобрене – нормализиране на артериалното налягане или биохимично излекуване. Неуспех от хирургичното лечение се наблюдава много по-често при афроамериканци, отколкото при пациенти от азиатски и европейски произход, говорещо за етнически и генетични особености. При генотипизирането се намира съответно повишена честота на CACNA1D мутациите при пациентите с първичен алдостеронизъм от афроамерикански произход и преобладаваща честота на KCNJ5 мутациите при европейската раса.

В дискусията след лекцията се обсъждат някои въпроси за практиката. Засяга се въпросът как е проведено самото изследване 11c-Mitomidate PET CT. Всички пациенти приемат дексаметазон 72 часа преди изследването. Целта е да се постигне по-висока специфичност, защото 11-с-митомидат се свързва с ензимите и от двете вериги, участващи в синтеза на кортизол и на алдостерон – *CYP11B1* се експресира в *zona fasciculata* и *zona reticularis*; *CYP11B2* се експресира в *zona glomerulosa* и е алдостерон синтезиращият ензим. Приемът на дексаметазон цели да се потисне *CYP11B1* активността и да се повиши *CYP11B2* специфичността.

При провеждане на AVS се прилага стимулация с аденокортикотропен хормон (АСТН).

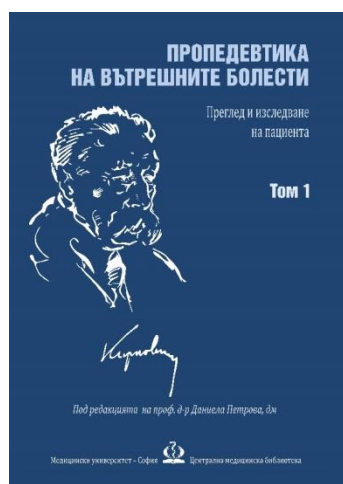
Интересен факт е, че при хистологичното верифициране на аденомите се намират пациенти с няколко аденома в отстранената надбъбречна жлеза, като при един от тях се доказва, че

единият аденом експресира *CYP11B2*, а другият *CYP11B1*, но последният не се вижда на образното изследване с 11c-Mitomidate (доказателство за специфичността, постигната с дексаметазоновия блокж преди изследването).

Библиография

1. ESE 2021. OC1.5 – Primary Results from MATCH: a Randomised Controlled Trial in Primary Aldosteronism. Oral Communications 1: Adrenal and Cardiovascular Endocrinology. 23rd European Congress of Endocrinology. 2021.
2. Payne AH, Hales DB. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. *Endocrine Reviews*, 2004, 25: 947–970.

М. Боянова



ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ.

Преглед и изследване на пациента, Том 1

Под редакцията на проф. д-р Даниела Петрова, дм, отг.

редактор д-р Андрей Иванов, дм

А. Иванов, В. Гергова, В. Пенчева, Г. Николов, Д. Красимирова, Д. Петрова, Е. Манов, Кр. Коцикова, М. Михайлова, Н. Рунев, О. Георгиев, П. Шошков, Р. Билюков, С. Найденска, Ст. Найденов, Ц. Мондешки, автори.

Първо издание, София, Централна медицинска библиотека, 2021

Новият учебник „Пропедевтика на вътрешните болести“ представя осъвременени физикалните методи на изследване, при спазване на класическите принципи, както и всички достъпни съвременни други диагностични методи, използвани в помощ за изграждане на диагнозата при различните заболявания и патологични състояния в областта на вътрешната медицина.

Учебникът е предназначен за студенти по медицина III курс, но може да се ползва и от студенти в следващите курсове, стажант-лекари, специализанти и млади специалисти и преподаватели. Пропедевтиката на вътрешните болести е първоначален, основен учебен курс, по време на който студентите за първи път се сблъскват с клиничната медицина – първа среща и работа с пациенти. В хода на това обучение те овладяват основни клинични умения. Именно тези основни познания, необходими на бъдещите лекари, се разглеждат в 10-те глави на първия том на учебника – разпит на болния, физикални методи на цялостно изследване, запознаване с други основни лабораторни и инструментални диагностични методи, интерпретация на получената информация и изграждане на първична работна диагноза. Последните две глави от учебника – 9 и 10, разглеждат особеностите на две от системите в човешкия организъм – дихателната и сърдечно-съдовата. Учебникът се издава в юбилейна година – 100-годишнината от съществуването на **Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести** и се посвещава на проф. Ст. Киркович – нейния основател, и следовниците му!

АЛОПЕЦИЯ – АКЦЕНТИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА НА ИНТЕРНИСТА**М. Боянова**

Отделение по ендокринология и болести на обмяната, Клиника по ендокринология и нефрология, Аджигабадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ – София

Все повече пациенти посещават кабинета на лекаря по повод на косопад или усещане за такъв. Това обикновено са жени с инсулинова резистентност, хиперандрогенемия или тиреоидно заболяване, които търсят лечение и на косопада си. Други пациенти нямат ендокринен проблем, но идват за консултация, защото са убедени, че именно такъв стои зад техния косопад. В текста по-долу ще стане ясно до каква степен това е вярно.

ФИЗИОЛОГИЯ НА КОСМЕНИЯ РАСТЕЖ

На капилициума си имаме около 100 000 косъма. Косъмът расте с около 1 см месечно. Естрогените намаляват скоростта на растеж. Андрогените ускоряват растежа. В космения фоликул има стволови клетки. Благодарение на тях косъмът има регенеративни възможности – навлиза в космения цикъл на активен растеж (анаген), покой (телоген) и преходен период (катаген) отново и отново. *Благодарение на това трансплантацията на коса е успешна – косми от други части на главата се вземат и се присаждат в засегнатите от алоpecia зони. Всъщност космите на различните части на главата имат различна ембриогенеза и различен фенотип – затова присадени косми от тилната в теменната зона, запазват своя фенотип.* Анаген фазата обхваща до 85-90% от космите и трае 2-9 години. Катаген е фаза на регрес, засяга под 1% от космите и трае 2-3 седмици. По време на тази фаза клетките на фоликуларната луковица навлизат в апоптоза. Телоген е фаза на покой, продължава 3 месеца, обхванати са 15% от космите. Това е фазата на косопад, при която мъртвите косми се избутват от нови, навлизащи във фаза на растеж. Интересен факт е, че космите на различните части от тялото са програмирани да имат определена

дължина и, за щастие, тази на веждите и на косата не е еднаква.

ВИДОВЕ АЛОПЕЦИЯ

Първата стъпка при клиничната оценка на жена с алоpecia или със засилен косопад е да се определи дали на местата без коса кожата също е засегната (зачервена, с папули, с крусти, сърбяща, болезнена и т.н.), или не, т.е. дали загубата на коса е съчетана с поява на кожни изменения и белези. Това разграничение е първото и най-важно при такъв пациент, тъй като при **алоpeciaта със засягане на кожата** (scarring alopecia) космените фоликули се разрушават необратимо. Кожата изглежда нетипично гладка поради облитерацията на космените отвори на тези места. Проблемът е трудно лечим и не се повлиява от общите похвати, прилагани при останалите случаи на алоpecia. Такива пациенти се насочват към дерматолог с оглед извършване на кожна биопсия от скалпа и изясняване на диагнозата.

Тук ще се разгледат останалите случаи на алоpecia при жени – т.нар. **алоpecia без засягане на кожата** (nonscarring hair loss). **Тя е и най-честата в клиничната практика на интерниста и общопрактикуващия лекар.**

След като алоpeciaта е определена като алоpecia без засягане на кожата („nonscarring“), следващата стъпка е да се определи дали загубата на коса е **дифузна** (засягаща целия скалп), **локализирана**, или са засегнати точно **определени зони от скалпа** по типичен начин (модел).

Андрогенната алоpecia е типичен пример за последния вид оплешивяване (следващо определен модел). Косата изтънява симетрично, но най-изразено това се забелязва отпред (фронтално), отгоре – на върха на скалпа (те-

менно) и странично. Най-гъста остава косата отзад (окципитално). Андрогенната алоpecia е всъщност добре познатият модел на оплешивяване при мъжете, настъпващ с възрастта, но се среща и при жени. Изтъняването на фронтотемпоралната линия отпред се наблюдава и при двата пола. При мъжете обаче това отдръпване на линията на косата отпред е по-изразено. При този вид загуба на коса **космените фоликули стават по-малки, по-тънки и космите не могат да пораснат толкова дълги, както преди.**

Андрогенната алоpecia е и най-честата форма на алоpecia, при която загубата на коса следва определен модел (последователност). Андрогенната алоpecia започва още през пубертета. Фоликулите започват да стават по-малки и този процес се ускорява под влиянието на дихидротестостерона. Пациентите забелязват, че постепенно линията на косата се променя и измества, обемът на косата намалява и косъмът изтънява. Косата не може да порасне толкова дълга, колкото преди. Чести оплаквания са: „скалпът ми се вижда повече отгоре“ или „косата ми вече не може да порасне толкова дълга“. Засегнати са в различна степен и двата пола.

Андрогенната алоpecia е **генетично обусловена**. Жени с нередовен менструален цикъл, акне, хирзутизъм и акантозис нигриканс трябва да бъдат насочено изследвани и евентуално лекувани за синдром на поликистозните яйчници. Лечението (например с орални контрацептиви) може да намали оплешивяването. Това е особено важно за жените, при които има няколко рискови фактора, всичките водещи до прогресивна загуба на коса (например съчетание между генетична предиспозиция, ПКОС и автоимунна предиспозиция или кожни проблеми).

В метаанализ, включващ само плацебо-контролирани рандомизирани проучвания, се открива, че най-ефективните лечебни средства при алоpecia, одобрени от Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA), са: а) при мъже – 1) minoxidil 2% разтвор за нанасяне върху косата – постига се средна промяна в гъстотата на косата + 8,1 косъма/см²; 2) minoxidil 5% разтвор (+ 14,9 косъма/см²) и 3) minoxidil 5% пена за коса (всички тези форми се нанасят два пъти дневно); 4) 5-алфа-редуктазни тип 2 инхибитори – finasteride 1 mg един път дневно (+ 18,3 косъма/см²); б) за жени – 1) minoxidil 2% разтвор за нанасяне върху косата два пъти на

ден (постига се повишаване на гъстотата на космите с 12,4 косъма/см²) или б) minoxidil 5% пена един път на ден (може да се използва и 5% разтвор). Вече са разрешени за употреба и източниците на нискочестотна червена светлина (+17,6 косъма/см²).

Какви са страничните прояви при лечението с миноксидил? При до 15% от пациентите се наблюдава транзиторно по-усилена загуба на коса през първите няколко месеца от лечението. Между 2 и 5% от жените пък се оплакват от повишено окосмяване по лицето, но то се овладява лесно с добре познатите козметични похвати. Повишеното лицево окосмяване изчезва при спиране на лечението с миноксидил. Страничните реакции при лечението с финастерид са редки. Не е доказана пряка връзка между лечението с финастерид и нарушения в сексуалната функция при мъжете. Въпреки това такива прояви се наблюдават и по тази причина FDA е обновила кратката характеристика на продукта, в която вече се споменават възможни проблеми с либидото, еякулацията и др., които могат да продължат и след спиране на лечението с препарата. 5-алфа-редуктазните инхибитори могат да намалят серумното ниво на простата-специфичния антиген (PSA).

ДИФУЗНА ЗАГУБА НА КОСА

При нея става дума за засягане на целия скалп. Примерна диагноза тук е телогенният ефлувиум (telogen effluvium). Това е най-честата причина за дифузно опадане на косата. **Обикновено започва от случайно събитие.** Остро или хронично тежко заболяване, голяма операция, изява на тиреоидно заболяване, бременност и раждане са само част от събитията, след които може да започне по-явната загуба на коса. Други причини, асоциирани с дифузен косопад, са: желязо-дефицитна анемия, малнутриция, малабсорбционни синдроми, рязка загуба на тегло, дефицит на витамин D. Приемът на определени лекарства също може да доведе до косопад – литиеви препарати, натриев валпроат, fluoxetine, warfarin, metoprolol, propranolol, ретиноиди, isoniazid. Спирането на оралните контрацептиви води до същото. Всички тези събития действат по един и същ механизъм – нарушава се цикълът на растеж на косъма. Това води до загуба на над 200 косъма на ден. Въпреки че намалената гъстота на косата е очевидна за пациента, тя може да не е видима за лекаря. Затова в кабинета на лекаря

може да се направи следният тест – колко косъма ще бъдат отскубнати с корена, ако пациентката хване 40-50 косъма и ги дръпне – ако се извадят поне 4 телогенни косъма, тестът е положителен. Телогенните косми са крайният продукт при един завършен цикъл на космен растеж. Разпознават се по космената луковица, която има форма на стик или палка.

При пациентите с телогенен ефлувиум косата започва да пада усилено 2-4 месеца след събитието, което се смята за отключило косопада.

Лабораторният панел, нужен за оценка на пациенти с косопад, включва ТСХ, феритин, 25-ОН-витамин D2 и D3. Снемането на щателна анамнеза с насоченост към приеманите медикаменти, преживени инфекции, тежко боледуване или операции е от съществено значение. **Телогенният ефлувиум обикновено е самоограничаващо се състояние.** Опадането на по-големи количества косми продължава 6-9 месеца, след което често нещата спонтанно се нормализират. Въпреки това важно е да се повлияят всички фактори, имащи отношение към косопада, с цел да се намалят пораженията за косата. Така наречените „тригери“ и фактори, които може да влошат опадането на косата, трябва да се идентифицират и отстранят. **Например при пациенти, при които има едновременно телогенен ефлувиум и андрогенна алоpecia, може да се приложи локално лечение с миноксидил, за да се повиши гъстотата на новопоникналата коса, щом отминее телогенният ефлувиум.**

ЛОКАЛИЗИРАНА АЛОПЕЦИЯ

Тук се има предвид опадането на косата на снопове от определени зони от скалпа. Понякога се обхващат също тялото и лицето. Честа диагноза в тези случаи е алоpecia ареата. Това е специфично окапване на косата под формата на кръгови полета. Това е и най-честият вид локализирана алоpecia. Причината е автоимунно заболяване, засягащо космените фоликули. Обикновено се извява рано, в млада възраст, но всъщност може да засегне всеки във всеки етап от живота му, независимо от пола, расата и възрастта. Рискът един човек да бъде засегнат от алоpecia ареата през живота си се изчислява на 2,1%. Много пациенти с алоpecia ареата имат и atopичен дерматит, астма или алергичен ринит. **Пациентите с алоpecia ареата трябва да бъдат изследвани и за други автоимунни заболявания** – те или техните роднини често имат автоимунни тиреоидни заболявания, витилиго, захарен диабет тип 1 (или

комбинация от тези заболявания, известна като автоимунен полигландуларен синдром). Смята се, че патогенетичният механизъм тук е превалирането на цитотоксичните CD8NKG2D Т-клетки над регулаторните Т-клетки и засягане на космите в анагенната фаза на космения цикъл.

Алоpecia ареата може да се прояви клинично както с плешиви кръгли зони по скалпа, така и със загуба на цялата коса по скалпа (алоpecia тоталис) или изчезване на окосмяването по главата и цялото тяло (алоpecia универсалис). Тук спада и друг вид алоpecia – офиазис – загуба на коса тилно във вид на лента и странично – от върха на ушите надолу към тила. Тези пациенти трудно се повлияват от лечение.

Въпреки че ходът на алоpecia ареата е непредвидим, смята се, че при до 30% от пациентите косата спонтанно се възвръща и пораста на засегнатите места. Това е възможно да се случи при по-леките форми. В зоните на активен косопад понякога се вижда порозовяване на кожата на скалпа. Пигментираните косми опадат, а на тяхно място първоначално порастват непигментирани или бели косми. По ноктите на пациентите се забелязват плитчини – симетрично разположени вдлъбнати точки. Смятат се за важен ориентир към диагнозата.

Препоръките за лечение при алоpecia ареата се различават в зависимост от тежестта на алоpecia и възрастта на пациента. Тъй като често се наблюдава спонтанно излекуване с порастване на коса в засегнатите зони, малките деца и пациентите с леко протичане не се лекуват. Оставят се под наблюдение. Леките форми на кръгова алоpecia се повлияват добре от локалното лечение с triamcinolone acetonide. Нанася се само върху засегнатите зони. Също могат да бъдат използвани други кортикостероидни препарати за локално приложение. Прилага се и миноксидил (2% и 5%). При по-тежки случаи може да се опита перорално лечение с tofacitinib – мощен, селективен инхибитор на фамилията JAK кинази или сходните препарати ruxolitinib и baricitinib.

И накрая, едно важно уточнение за клиничната практика – ако се започне лечение с миноксидил разтвор или пяна при пациент с телогенен ефлувиум или с алоpecia ареата и после се спре – няма проблем. Ефектът не се губи след това. Но ако се започне при жена с андрогенна алоpecia и после то се спре, целият ефект от лечението ще се изгуби, т.е. в тези случаи лечението не бива да се прекъсва.

ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА – ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА ДЕРМАТОЛОГА

Най-важно е да се **разграничи**:

– има ли нараняване на кожата, възпаление, папули – т.е. лечимо ли е изобщо състоянието и трябва ли да се насочи пациентът към биопсия на кожата на скалпа.

– ако се касае за **алопеция без засягане на кожата**, какъв е типът на косопад – дифузен ли е, или следва определен модел – за целта се прави сравнение между вида на косата в центъра на скалпа (теменно) и след това тилно – при телогения ефлувиум тази разширена централна линия (т.нар. път) се вижда и назад, а космите са еднакво тънки навсякъде; гъстотата е еднакво намалела в двете зони. При андрогенната алопеция е засегната предимно косата отгоре, а отзад (тилно) тя е по-гъста. При алопеция ареата се оформят „гнезда“ от липсващи снопове коса, но кожата не е изгладена и все още се виждат отвори на космени фоликули – при този тип алопеция кожата също не е засегната.

– да се проведе **тест** с дърпане на косата – положителен при издърпване на 6 от 20 косъма – среща се при телогенен ефлувиум.

– да се направи **диференциална диагноза** между: телогенен ефлувиум, андрогенна алопеция и алопеция ареата; тук помага огледът и на останалите окосмени части на тялото – вежди, мигли и т.н.

Понякога при един пациент има няколко причини за косопад – първо се явява телогенен ефлувиум, демаскиращ вече съществуваща андрогенна алопеция, а при индивида може да има и трети, кожен проблем, влошаващ прогнозата.

Терминология:

– Женски тип косопад (FPHL – female pattern hair loss) и женски тип алопеция – нови термини за андрогенен косопад и андрогенна алопеция при жени.

– андроген-зависим и андроген-независим женски тип косопад.

АЛОПЕЦИЯ ПРИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

При жените с ПКОС най-чест е хирзутизмът (70-80%), акне има при около 30% от жените с ПКОС и само между 2 и 8% имат алопеция.

Ако в кабинета на лекаря дойде жена в репродуктивна възраст с нередовен менструален цикъл, хирзутизм и акне, която се оплаква от значим косопад, който е видим и за лекаря, то повечето ендокринолози биха изследвали общ тестостерон. Въпреки че в случая става дума за жена с ПКОС и клинично значим косопад, т.е. за андроген-зависима алопеция, в много случаи не се намира висок тестостерон при кръвните изследвания. Алопецията при ПКОС е андроген-зависима, но не е задължително общият тестостерон да е повишен. Обратното също е вярно, не е задължително загубата на коса от женски тип да се дължи на поликистозата на яйчниците. Оредяването на косата в центъра на скалпа е много често срещано при жените, процентът на засегнатите жени нараства с възрастта и в повечето случаи **не се** съчетава с повишени нива на андрогените в кръвта.

При постменопаузални жени естрогенният дефицит се смята за един от факторите, водещи до женски тип косопад. След менопауза може да се наблюдава и телогенен ефлувиум.

Подобен е механизмът след раждане – намаляването на естрогените и прогестерона е свързано с поява на телогенен ефлувиум.

При **хипер- и хипотиреоидизъм** най-честата причина за съпътстващия косопад също е телогенен ефлувиум.

КАКВА Е ПРИЧИНАТА ЗА КОСОПАДА В СЛУЧАИТЕ, КОГАТО НЕ СЕ ДОКАЗВА ЕНДОКРИННО ЗАБОЛЯВАНЕ?

Всъщност повечето жени със загуба на коса от женски тип нямат андрогенен излишък. Това е и причината терминологията да се промени – за да не се акцентира толкова върху хиперандрогенемията, защото такава в повечето случаи липсва. „Андроген-зависима загуба на коса от женски тип“ всъщност е новият термин за андрогенна алопеция при жени. Както стана ясно, женският тип загуба на коса може да бъде андроген-зависима и андроген-независима. Загубата на коса от женски тип започва след пубертета. С възрастта тя прогресира. Така, **40% от жените на 50 години имат повишен косопад, който в преобладаващата част от случаите е андроген-независим**. Това означава, че повечето жени с косопад нямат ендокринен проблем. Промяната в гъстотата на косата е генетично обусловена, често тези жени ще имат

роднини, на които косата също е оредяла с възрастта. Всъщност в патогенезата на косопад са включени много гени (полигенно обусловена). Косата изтънява в центъра на скалпа и срединната линия постепенно се разширява. Линията на косата отпред не се засяга, както това става при мъжете. Космите в центъра на скалпа изтъняват и остават по-къси. Накрая в центъра на главата се виждат само отделни косми по 1 см, разположени нарядко.

ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА – ПОДХОДЪТ НА ЕНДОКРИНОЛОГА

При жени с ПКОС може да се стартира с перорален контрацептив. Към него може след поне 6 месеца да се добави антиандроген. Може да се използват антиандрогенните ефекти на спиронолактона – спиронолактон 50-100 mg на ден до 2 x 100 mg дневно или 200 mg еднократно дневно (предвид дългия му полуживот). Дозата при лечение на андрогенна алоpecia е същата както при лечение на хирзутизм. Разделянето на дозата на два приема е с цел по-добра поносимост. При оплакване от замаяност или дехидратация дозата се намалява. Трябва да се отбележи, че прилагането на спиронолактон обаче е off label и има риск от изява на множество странични ефекти, така че практиката у нас се различава от тази в САЩ и той не е често предпочитан медикамент при лечението на хирзутизма или косопад. Друга терапевтична опция са 5-алфа-редуктазните инхибитори (finasteride, dutasteride). Във всички случаи към пероралната терапия се предписва миноксидил за локално приложение, като при жени също се предпочита 5% разтвор, въпреки че само 2% p-p е одобрен от FDA за употреба при жени. Честа практика на дерматолозите е добавянето и на микронутриенти – суплементация с желязни препарати, вит. С и вит. D. Пациентите се съветват да **не** приемат хранителни добавки, съдържащи биотин. Той не само че не повлиява съществено косопад, но може да интерферира с много лабораторни тестове, вкл. изследването на ТСХ.

Жени в менопауза с оплакване от новопоявило се силно изразено окосмяване или новопоявила се алоpecia задължително се насочват към гинеколог за изключване на туморен процес (андроген-секретиращ тумор) или яйчникова хипертекоза. След отхвърляне на по-сериозно заболяване може да се приложи спироно

лактон и при тази група пациенти. Тези, които нямат противопоказания и желаят, могат да проведат и хормонозаместителна терапия (в случаите на ранна менопауза или навременна менопауза с изразена симптоматика).

Тиреоидните заболявания могат да доведат до косопад. Най-често се касае за дифузен косопад – телогенен ефлувиум. В космените фоликули има рецептори за тиреоидни хормони, като се смята, че тиреоидните хормони модулират активността на стволовите клетки в космения фоликул. Лечението е насочено изключително към постигане на еутиреоидно състояние. Телогенният ефлувиум продължава 3-6 месеца, след което настъпва бавно възстановяване на косата. Пациентките трябва да се предупредят, че е нужно да се въоръжат с търпение, тъй като възстановяването на косата след постигане на еутиреоидно състояние отнема време. И тук трябва да се има предвид възможността при даден пациент с тиреоидно заболяване да има и допълнителна причина за косопад, която трябва насочено да се потърси, съвместно с дерматолог.

Библиография

1. Mirmirani P, Fu J. Diagnosis and Treatment of Nonscarring Hair Loss in Primary Care in 2021. JAMA Insights. Clinical Update. Clinical Review and Education. JAMA. 2021, 325 (9), 878-879.
2. Wierman ME, Kalus A, Martin KA. Master Clinician: "Alopecia in Women: The Endocrinologist's Approach". Clinical Endocrinology Update 2021. United States [Speech audio recording]
3. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, et al. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. JAMA Dermatol. 2017;153(6):600-602. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0001.
4. Gupta AK, Carviel JL, Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Aug;30(8):1373-8. doi: 10.1111/jdv.13598. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27306107.
5. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7), 2875-2891. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02548>