

УДК 617.7-06:616.441-008.61-085-036.8

Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса

Ю. В. Булдігіна¹, канд. мед. наук; Г. М. Терехова¹, канд. мед. наук; Л. С. Страфун¹, мол. наук. співр.;
І. І. Савосько¹, лікар-ендокринолог; З. Г. Лисова¹, лікар-ендокринолог;
С. Л. Шляхтич², канд. мед. наук

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»
Київ (Україна)

² Київський міський центр ендокринної хірургії, КМКЛ №3
Київ (Україна)

E-mail: yuliya.buldygina@icloud.com

Актуальність. Лікування ендокринної офтальмопатії (ЕО) при хворобі Грейвса (ХГ) залишається невирішеною мультидисциплінарною проблемою.

Мета – оцінити ефективність різних схем лікування хворих з ЕО при хворобі Грейвса за допомогою ретроспективного аналізу клінічних даних хворих, рівнів антитіл до тиреотропного гормону (АТ рТТГ) та ультразвукового дослідження (УЗД) орбіт.

Матеріал і методи. Виконано ретроспективне дослідження клінічних та лабораторних показників, а також даних ультразвукового дослідження (УЗД) ретробульбарної клітковини у 155 пацієнтів з ЕО при ХГ та еутиреозом (на фоні антитиреоїдної терапії чи з компенсованим післяопераційним гіпотиреозом). Тривалість захворювання коливалась від 8 до 36 місяців. Медикаментозне лікування пацієнтів з ЕО за ХГ здійснювалось на фоні стану стійкого еутиреозу. Всі пацієнти залежно від схеми прийому глюкокортикоїдів (ГК) були розділені на 4 групи: 15 осіб отримували лікування препаратами преднізолону per-os (група 1), 68 пацієнтів – внутрішньовенну (в/в) пульс-терапію метилпреднізолоном (група 2), 32 – в/в пульс-терапію метилпреднізолоном у поєднанні з препаратами вітаміну Д3 (група 3) і 40 – пульс-терапію метилпреднізолоном після тиреоїдектомії (група 4). Пацієнтам 4-ї групи лікування ГК проводилось через 8-12 місяців після тиреоїдектомії.

Результати. За даними клінічного обстеження позитивна динаміка відмічається у пацієнтів всіх груп вже через 3 місяці після початку лікування з подальшим покращенням стану через 6 і 12 місяців. Найкращі результати отримані у хворих 4 групи з вірогідним покращенням клінічного стану ($p < 0,05$).

Товщина ретробульбарної клітковини як до лікування, так і після (через 6 та 12 місяців після терапії ГК) в усіх 4-х групах, за даними УЗД орбіт, були вірогідно більшими, ніж показники контрольної групи здорових осіб ($p < 0,05$).

При порівнянні значень АТ рТТГ між групами виявлено, що рівні АТ рТТГ у групах 1, 2, 3 через 6 місяців після лікування вірогідно зменшились у порівнянні з початковими величинами (різниця між групами не отримано), а в групі 4 рівень АТ рТТГ був вірогідно вищим, ніж показники інших груп, як перед лікуванням, так і при контролі через 6 місяців. Через 12 місяців рівень АТ рТТГ у групі 4 був вірогідно ($p < 0,05$) меншим, ніж показники інших груп, і складав $2,41 \pm 0,81$ МО/л проти $5,97 \pm 1,71$ МО/л в 1-й групі, $5,49 \pm 1,27$ в 2-й групі МО/л, $6,17 \pm 1,18$ МО/л в 3-й групі).

Висновок. Встановлено, що найкращий вірогідно значущий ($p < 0,05$) результат лікування хворих на ЕО при ХГ отримано при проведенні тиреоїдектомії з подальшою в/в пульс-терапією метилпреднізолоном. УЗД товщини ретробульбарної клітковини є практично неінформативним методом для оцінки ефективності проведеного лікування.

Ключові слова:

хвороба Грейвса, ендокринна офтальмопатія, антитіла до рецептора ТТГ, пульс-терапія глюкокортикоїдами, тиреоїдектомія, ультразвукове дослідження

Вступ. Ендокринна офтальмопатія (офтальмопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злаякісний екзофтальм, тиреотоксична офтальмопатія) – органоспецифічне прогресуюче хронічне аутоімунне захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліфера-

цією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів і сполучної тканини, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу [1, 2, 3, 4, 5, 6].

© Булдігіна Ю.В., Терехова Г.М., Страфун Л.С., Савосько І.І., Лисова З.Г., Шляхтич С.Л., 2022

Відомо, що аутоімунний запальний процес у м'яких ретробульбарних тканинах може розвинути при різному тиреоїдному статусі [7]. За даними літератури, ЕО спостерігається в 5-20% пацієнтів з хворобою Грейвса (ХГ) [8, 9, 10]. Загальна поширеність ЕО в європейській популяції досить висока (0,5 - 5,0 на 10 000 осіб) [11]. Кожного року це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб. Вкрай тяжкий перебіг розвивається майже у 9% випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку оптичної нейропатії. Жінки хворіють у 3,9 рази частіше, ніж чоловіки, переважно в працездатному віці 40-60 років [12]. У більшості пацієнтів тиреоїдальна асоціюється з ХГ (90-95%), з аутоімунним тиреоїдитом (5%) в еутиреоїдних / гіпотиреоїдних пацієнтів і в 5% – на тлі нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і ТТГ за відсутності аутоімунної патології в анамнезі [5, 13, 14].

Лікування ХГ із ЕО наразі залишається однією із надзвичайно актуальних і складних мультидисциплінарних проблем. Вибір тактики лікування залежить від тяжкості клінічних проявів і передбачає, в першу чергу, ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) з подальшим лікуванням ЕО [15]. З 1960 року стероїдна терапія залишається першою лінією лікування ЕО [16, 17, 18]. За протоколами Європейської групи з вивчення ендокринної орбітопатії (EUGOGO) для комплексного лікування хворих середнього та тяжкого ступеня важкості рекомендується імуносупресивна терапія препаратами глюкокортикоїдів [2, 11, 12]. Крім того, можливе також поєднання останніх з цитостатичними препаратами та застосування інгібіторів тирозинкінази [12, 19, 20].

За міжнародними стандартами найбільш ефективним і безпечним методом введення стероїдних гормонів є пульс-терапія глюкокортикоїдами. Суть лікування полягає в одномоментному в/в введенні великих доз препарату, які мають імуносупресивну, протизапальну та протинабрякову дію. Частота введення та дози глюкокортикоїдів при застосуванні пульс-терапії залежать від ступеня тяжкості ЕО, віку пацієнта, наявності або відсутності супутніх хронічних захворювань. Схеми пульс-терапії можуть відрізнятися залежно від клінічної ситуації й підбираються індивідуально [2, 8, 21].

Найпоширенішим наразі препаратом, що використовується для тривалого лікування хворих на ХГ з офтальмопатією в активній фазі, є метилпреднізолон [12, 22, 23]. У більшості досліджень обговорюється можливість його використання в дозах від 125 до 250 мг/добу, внутрішньовенно з наступним застосуванням таблетованої форми в добовому дозуванні від 1 до 1,5 мг/кг маси тіла впродовж 8-24 тижнів. Застосовують також пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 500 мг/добу 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів зі зниженням дози до 250 мг/добу 1 раз на тиждень ще впродовж 6 тижнів. Деякі автори вказують на нестійкий ефект такого лікування та великий ризик розвитку ускладнень, зокрема, печінкової недостатності, підвищення

артеріального тиску, порушень вуглеводного обміну [12, 22, 24, 25].

Ефективність лікування, зазвичай, оцінюють за клінічними даними і даними інструментальних досліджень – ультразвукового дослідження (УЗД) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) орбіт. Вважається, що основними недоліками УЗД орбіт в порівнянні з МРТ, є низька точність у встановленні об'єму м'язів, яку пов'язують з фіброзом, що часто має місце при ЕО і ускладнює їх «розмежування» [26, 27, 28], а також з тим, що МРТ надає можливість виміряти найтовстіший відділ м'яза, тоді як УЗД обмежене кутами огляду [14]. Також вважають, що УЗД є менш точним методом для візуалізації задньої частини орбіти [28] і кісткової архітектури в порівнянні з МРТ. Однак цей метод є доступнішим і саме тому частіше використовується для топічної діагностики ЕО.

Мета дослідження – оцінити ефективність різних схем медикаментозного лікування хворих з ЕО при хворобі Грейвса за допомогою ретроспективного аналізу клінічних даних хворих, рівнів антитіл до тиреотропного гормону (АТ рТТГ) та УЗД орбіт.

Матеріал та методи

При проведенні ретроспективного дослідження проаналізовано дані медичної документації (історії хвороби та амбулаторні карти) 155 пацієнтів ЕО при ХГ та еутиреозом (на фоні антитиреоїдної терапії чи з компенсованим післяопераційним гіпотиреозом), які проходили лікування у відділенні загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» з 2009 по 2019 рік. Жінок було 125, чоловіків – 30, віком від 18 до 79 (середній вік – $49,68 \pm 14,16$ років). Тривалість захворювання коливалась від 8 до 36 місяців (медіана 27 міс.).

Всі пацієнти отримували глюкокортикоїди (ГК) і, в залежності від схеми прийому, були розділені на 4 групи: 15 осіб отримували лікування таблетованими препаратами преднізолону (група 1), 68 пацієнтів – внутрішньовенно (в/в) пульс-терапію метилпреднізолоном (МП) (група 2), 32 – в/в пульс-терапію МП в поєднанні з препаратами вітаміну Д3 (група 3) і 40 пульс-терапію метилпреднізолоном після тиреоїдектомії (група 4). Пацієнтам 4-ї групи лікування МП проводилось через 8-12 місяців після тиреоїдектомії. Для профілактики негативних ефектів глюкокортикоїдної терапії (гіпокаліємії, набряків, збудження) в комплексну терапію включали препарати калію, седативні препарати, спіронолактон (верошпирон).

Проаналізовано клінічні дані хворих на ЕО при ХГ до лікування та в динаміці спостереження після лікування через 6 і 12 місяців.

Аналіз вмісту тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і вільного тироксину (Т4в) було виконано в лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» мето-

дом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas E 411 фірми Roshe Diagnostics GmbH (Німеччина). Референтні значення для ТТГ складали 0,27-4,20 мкОд/мл, для Т4в. – 0,93-1,71 нг/дл. Також проаналізовано рівень антитіл (АТ) рТТГ за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens IMMULITE 2000 XPI. Референтні значення для АТ рТТГ складали для позитивного результату > 0,55 Од/л, для негативного < 0,55 Од/л. Рівень АТ рТТГ визначали окремо в кожній групі до лікування, а також через 6 та 12 місяців після лікування.

За даними УЗД, яке проводилось на ультразвукових апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA, SSA-580A «NEMIOXG» (Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 8-14 МГц та довжиною скануючої поверхні відповідно 56 мм та 32 мм, проаналізовано товщину ретробульбарної клітковини (РБК) орбіт. Отримані результати порівнювали з даними УЗД контрольної групи, яку склали 20 здорових жінок віком від 20 до 64 років (середній вік 46,8±4,1 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Середні значення представлені, як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Порівняння клінічних даних між групами здійснено із застосуванням критерію Пірсона (Yates corrected Chi-square) (χ^2). Якщо критерій перевищує граничне значення 3,84, відмінності розподілу частот між групами вважаються вірогідними ($p < 0,05$).

Результати

Медикаментозне лікування ЕО у пацієнтів з ХГ здійснювалось на фоні стану стійкого еутиреозу: рівень ТТГ становив $1,12 \pm 0,31$ мОд/л, Т4-вільного – $1,43 \pm 0,27$ нг/дл.

Тяжкість перебігу ЕО, яку оцінювали за NOSPECS, була у 88 хворих 3-а, 3-б, 3-с класів, у 67 хворих – 4-а та 4-б. Активна стадія ЕО за CAS спостерігалась у всіх обстежуваних хворих.

Розподіл хворих на групи в залежності від схем лікування хворих з ЕО за ХГ та тривалість лікування представлені в таблиці 1.

Тривалість ЕО у обстежених пацієнтів не перевищувала 12 міс і, в середньому, становила $9,2 \pm 2,4$ міс.

Ретроспективний аналіз історій хвороби показав, що у пацієнтів всіх груп вже через 3 місяці після початку лікування зменшилась кількість скарг: на слюзотечу – у 85 (54,84%), відчуття «піску» в очах – у 84 (54,19%), світлобоязнь – у 99 (63,87%), спонтанні ретробульбарні болі – у 116 (74,84%) пацієнтів. Через 6 місяців такі скарги пред'являли тільки 5 хворих (3,22%) з групи 1, які отримували препарати преднізолону per os. В групах хворих, що отримували пульс-терапію, як окремо, так і в поєднанні з препаратами вітаміну Д3 (групи 2 і 3), а також лікувались після тиреоїдектомії (група 4) таких скарг не було. набряк повік через 6 місяців після початку лікування зберігався у 7 (4,52% із загальної кількості) хворих, які лікувались у групі 1, через 12 місяців він зберігався тільки у 3 (1,93%) хворих цієї ж групи. В групах 2, 3 та 4 у 25 (80,60%) хворих набряк повік зменшився через 6 місяців після початку лікування.

Клінічні симптоми ЕО у пацієнтів до і після лікування представлено в таблиці 2.

В таблиці 3 наведено рівень значущості відмінностей (P) за проведеним порівнянням із застосуванням критерію Пірсона (Yates corrected Chi-square – χ^2) частот розподілу показника в кожній групі до та через 12 міс. від початку лікування, які вважались вірогідними ($p < 0,05$), якщо критерій перевищував граничне значення 3,84.

Як видно з представленої таблиці, вірогідні зміни – зменшення екзофтальму, покращення рухливості очей, зникнення диплопії та хемозу – зафіксовано в групах 2, 3, 4. Що стосується лагофтальму, то після лікування його не було зафіксовано у жодного хворого (табл. 2).

Динаміка товщини РБК (за даними УЗД) в процесі терапії ЕО глюкокортикоїдними препаратами в усіх

Таблиця 1. Розподіл хворих на групи залежно від схем лікування ЕО при ХГ та тривалість лікування

Схема лікування (препарат/комбінація)	Група хворих	Форма препарату	Доза препарату	Тривалість лікування
Преднізолон	1 n=15	пігулки	40 мг на добу	3 місяці
МП	2 n=68	в/в ін'єкції (крапельно)	750 мг 1 раз на тиждень	3-5 тижнів
МП + препарати вітаміну Д3	3 n=32	в/в ін'єкції (крапельно) + таблетки	МП 750 мг 1 раз на тиждень + Д3 2000 Од 1 раз на добу	МП – 3-5 тижнів + таблетки Д3 протягом 3-х місяців
МП через 8-12 місяців після ТЕ	4 n=40	в/в ін'єкції (крапельно) на фоні таблеток L-тироксину	МП 750 мг 1 раз на тиждень, L-тироксин (1,6 мкг/кг/добу) постійно	3-5 тижнів + L-тироксин – постійно

Примітка: МП – метилпреднізолон; n – кількість хворих; ТЕ – тиреоїдектомія.

Таблиця 2. Клінічні симптоми ЕО у пацієнтів з ХГ до і після проведеного лікування

Групи хворих	Клінічні симптоми (до лікування)				
	Екзофтальм > 5мм	Лагофтальм	Обмежена рухливість очей	Диплопія	Хемоз
Група 1 (n=15)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	9 (60%)	9 (60%)	4 (26,7%)
Група 2 (n=68)	49(72%)	6 (8,8%)	54 (79,4%)	47 (69,1%)	19 (27,9%)
Група 3 (n=32)	24 (75%)	3 (9,4%)	25 (78,1%)	21 (65,6%)	9 (28,1%)
Група 4 (n=40)	31 (77,5%)	5 (12,5%)	32 (80%)	31 (77,5%)	12 (30%)
$P_{1-2} =$	0,918	0,958	0,209	0,706	0,827
$P_{1-3} =$	0,806	0,923	0,345	0,961	0,806
$P_{1-4} =$	0,636	0,71	0,242	0,338	0,923
$P_{2-4} =$	0,692	0,779	0,862	0,474	0,994
$P_{3-4} =$	0,975	0,967	0,923	0,442	0,931
Клінічні симптоми через 12 міс.					
Група 1 (n=15)	5 (33,3%)	0	4 (26,7%)	4 (26,7%)	0
Група 2 (n=68)	16(23,5%)	0	12 (17,6%)	7 (10,3%)	4(5,9%)
Група 3 (n=32)	7 (21,8%)	0	6 (18,6%)	4 (12,5%)	2 (3,1%)
Група 4 (n=40)	4 (10%)	0	3 (7,5%)	3 (7,5%)	0
$P_{1-2} =$	0,644	0,797	0,66	0,203	0,629
$P_{1-3} =$	0,631	0,83	0,814	0,431	0,558
$P_{1-4} =$	0,094	0,941	0,148	0,148	0,941
$P_{2-4} =$	0,136	0,722	0,236	0,889	0,739
$P_{3-4} =$	0,288	0,575	0,282	0,756	0,843

Примітка: n – кількість хворих; P – рівень значущості відмінностей; порівняння між групами здійснено із застосуванням критерію Пірсона (Yates corrected Chi-square)

Таблиця 3. Рівень значущості відмінностей (P) розподілу частот в кожній групі до та через 12 міс. після лікування

Групи хворих	Екзофтальм > 5мм	Обмежена рухливість очей	Диплопія	Хемоз
Група 1 (n=15)	0,1440	0,1410	0,1410	0,1070
Група 2 (n=68)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0014
Група 3 (n=32)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0470
Група 4 (n=40)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0024

чотирьох групах була очікувано вищою за показники контрольної групи здорових осіб ($p < 0,05$). Також відмічено, що ні через 6, ні через 12 місяців після початку лікування за різними схемами у хворих на ЕО при ХГ не спостерігалось вірогідних змін товщини РБК у порівнянні з особами контрольної групи ($p > 0,05$) (табл. 4).

При порівнянні значень АТ рТТГ (табл. 5) між групами виявлено, що при контролі через 6 місяців від початку лікування, рівень АТ рТТГ в групах 1, 2, 3 вірогідно зменшився у порівнянні з початковими величинами і не відрізнялись між собою, а в групі 4 рівень АТ рТТГ був вірогідно вищим за показники інших груп.

Через 12 місяців від початку лікування рівень АТ рТТГ в групах 1, 2, 3 вірогідно не відрізнявся від попередніх даних, а в групі 4 він був вірогідно ($p < 0,05$) меншим за показники інших груп і складав $2,41 \pm 0,81$ МО/л проти $5,97 \pm 1,71$ МО/л в 1-й групі, $5,49 \pm 1,27$ – в 2-й групі МО/л, $6,17 \pm 1,18$ МО/л – в 3-й групі ($p < 0,05$).

Обговорення

Проблема ефективного лікування ЕО є мультидисциплінарною через складний патогенез цього аутоімунного захворювання, яке потребує спостереження як спеціаліста офтальмолога, так і ендокринолога. Метою даного ретроспективного дослідження було оці-

Таблиця 4. Динаміка товщини ретробульбарної клітковини ($M \pm m$) РБК у хворих на ЕО при ХГ в процесі терапії глюкокортикоїдними препаратами за даними УЗД

Групи хворих, n, око		Термін дослідження			P
		До лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування	
Група 1 (n=15)	праве око ліве око	19,41 $\pm$ 0,98* 19,55 $\pm$ 1,65*	18,21 $\pm$ 1,01* 18,05 $\pm$ 1,44*	17,34 $\pm$ 1,01* 18,01 $\pm$ 0,84*	p1> 0,05; p2>0,05 p1> 0,05; p2>0,05
Група 2 (n=68)	праве око ліве око	19,04 $\pm$ 1,62* 18,69 $\pm$ 1,76*	18,04 $\pm$ 0,42* 17,89 $\pm$ 1,24*	17,13 $\pm$ 0,72* 17,01 $\pm$ 1,42*	p1>0,05; p2>0,05 p1>0,05; p2>0,05
Група 3 (n=32)	праве око ліве око	19,68 $\pm$ 2,01* 18,97 $\pm$ 1,99*	18,28 $\pm$ 1,41* 18,00 $\pm$ 1,19*	18,08 $\pm$ 1,11* 17,46 $\pm$ 1,06*	p1>0,05; p2>0,05 p1>0,05; p2>0,05
Група 4 (n=40)	праве око ліве око	19,74 $\pm$ 1,82* 19,69 $\pm$ 1,76*	17,25 $\pm$ 1,12* 17,09 $\pm$ 1,46*	17,02 $\pm$ 1,12* 16,97 $\pm$ 1,46*	p1>0,05; p2>0,05 p1>0,05; p2>0,05
Контрольна група (n=20)	праве око ліве око	13,26 $\pm$ 0,49 12,99 $\pm$ 0,81	13,26 $\pm$ 0,49 12,99 $\pm$ 0,81	13,26 $\pm$ 0,49 12,99 $\pm$ 0,81	

Примітка: n – кількість хворих; p – вірогідність між показниками; * – вірогідність між показниками в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); p1 – вірогідність між показниками до лікування і через 6 місяців після лікування; p2 – вірогідність між показниками до лікування і через 12 місяців після лікування.

Таблиця 5. Динаміка рівня ($M \pm m$) АТ рТТГ у хворих на ЕО при ХГ в різні терміни після лікування

Термін	Рівень АТ рТТГ (МО/л)			
	Група 1 (n = 15)	Група 2 (n = 58)	Група 3 (n = 32)	Група 4 (n = 40)
До лікування	10,92 $\pm$ 1,63	11,77 $\pm$ 2,84	12,84 $\pm$ 2,55	17,96 $\pm$ 2,96
6 місяців після лікування	5,84 $\pm$ 1,50	7,31 $\pm$ 0,98	7,01 $\pm$ 1,95	8,72 $\pm$ 2,14
12 місяців після лікування	5,97 $\pm$ 1,71	5,49 $\pm$ 1,27	6,17 $\pm$ 1,18	2,41 $\pm$ 0,81
P1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітка: n – кількість хворих; P1 – вірогідність між показниками в порівнянні до і через 6 місяців після лікування; P2 – вірогідність між показниками в порівнянні через 6 і 12 місяців після лікування.

нити ефективність різних схем лікування хворих з ЕО при хворобі Грейвса.

Узагальнюючи отримані результати ретроспективного дослідження можна підсумувати, що терапія ГК є ефективним методом лікування ЕО, але в/в введення ГК є більш ефективним у порівнянні з прийомом препаратів per os, що підтверджується даними клінічної картини захворювання. У пацієнтів зменшується частота таких клінічних проявів як сльозотеча, відчуття «піску» в очах і спонтанний ретробульбарний біль. Зменшення проявів екзофтальму, покращення рухливості очей, зменшення кількості хворих з диплопією та хемозом зафіксовано в групах 2, 3, 4, які отримували ГК в/в. Що стосується лагофтальму, то після лікування його не було зафіксовано у жодного хворого. Отримані дані підтверджують результати клінічних досліджень, в яких продемонстрована перевага саме внутрішньовенного введення ГК [29].

Вивчення динаміки АТ рТТГ в процесі терапії ГК продемонструвало в групах 1, 2, 3 вірогідне ($P < 0,05$)

зниження титрів АТ рТТГ, яке відбувалось протягом 6 місяців після початку терапії ГК, надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і ми не спостерігали його подальшого зменшення при контролі через 12 міс ($P3 > 0,05$). У пацієнтів 4-ї групи рівень АТ рТТГ був найвищим до початку лікування, вірогідно зменшувався протягом всього періоду спостереження ($P1,2 < 0,05$), а при контролі через 12 місяців був вірогідно нижчим за показники інших груп ($P3 < 0,05$). Таким чином, отримані дані підтверджують результати наших попередніх досліджень, в яких ми спостерігали зменшення рівня АТ рТТГ та регрес клінічних проявів ЕО після хірургічного лікування ХГ [30]. Можна констатувати, що терапія ЕО метилпреднізолоном після тиреоїдектомії є більш ефективною через відсутність мішені до продукції АТ рТТГ та їх більш швидкого зменшення протягом 12 місяців після початку лікування.

Дослідження продемонструвало певні очікувані розбіжності між результатами клінічної картини та результатами вимірювання РБК за допомогою УЗД орбіт.

Очевидно, що УЗД орбіт не є пріоритетним методом контролю стану очей під час терапії ЕО, оскільки не дозволяє точно виміряти об'єм РБК і не дає можливості оцінити динаміку зменшення набряку РБК в процесі медикаментозного лікування ЕО. Очевидно, що інформативнішим методом для контролю результатів лікування ЕО є МРТ м'язів очей, яке дозволяє максимально точно виміряти товщину м'яза та оцінити зменшення його набряку в процесі терапії глюкокортикоїдами [28].

Література

1. Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13(3). – С. 20–28.
2. Taylor P.N., Zhang L., Lee R.W.J., et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy // Nat Rev Endocrinol. – 2020. – Vol. 16(2). – P. 104–116.
3. Weiler D.L. Thyroid eye disease: a review // Clin Exp Optom. – 2017. – Vol. 100(1). – P. 20–25.
4. Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R. et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms // Br J Ophthalmol. 2016. – Vol. 100(1). – P. 142–50.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61(1). – С. 61–74.
6. Bartalena L., Piantanida E., Gallo D. et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 615993.
7. Kahaly G.J. Immunotherapies for thyroid eye disease // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2019. – Vol. 26(5). – P. 250–255.
8. Олійник В.А., Терехова Г.М., Будигіна Ю.В., та ін. Лікування глюкокортикоїдами аутоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб // Ендокринологія. – 2017. – Т. 22(2). – С. 108–114.
9. Novaes P., Diniz Grisolia A.B., Smith T.J. Update on thyroid-associated Ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface // Clin Diabetes Endocrinol. – 2016. – Vol. 2. – P. 19.
10. Edmunds M.R., Boelaert K. Knowledge of thyroid eye disease in Graves' disease patients with and without orbitopathy // Thyroid. – 2019. – Vol. 29(4). – P. 557–562.
11. Perros P., Hegedüs L., Bartalena L., et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement // Orphanet J Rare Dis. – 2017. – Vol. 12(1). – P. 72.
12. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., et al. The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy // Eur Thyroid J. – 2016. – Vol. 5(1). – P. 9–26.
13. Пашковська Н.В. Ендокринна офтальмопатія при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – Т. 6(62). – С. 169–173.
14. Lanzolla G., Vannucchi G., Ionni I., et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting point for the therapy // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 10. – P. 933.
15. Perros P., Dayan C.M., Ezra D. et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways // Clin Med (Lond). – 2015. – Vol. 151(2). – P. 173–178.
16. Strianese D. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for Thyroid eye disease // Ophthalmic Plast Reconstr Surg. – 2018. – Vol. 34(4S Suppl 1). – P. S56–S59.
17. Hales I.B., Thoma I.D. Treatment of thyroid ophthalmopathy with corticoid analogues // Australas Ann Med. – 1962. – Vol. 11. – P. 113–117.
18. Hodgson N.M., Rajaii F. Current understanding of the progression and management of thyroid associated orbitopathy: a systematic review // Ophthalmol Ther. – 2020. – Vol. 9(1). – P. 21–33.
19. Stan M.N., Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials // Eur J Endocrinol. – 2017. – Vol. 176(2). – P. R101–R109.
20. Salvi M., Vannucchi G., Curro N., et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100(2). – P. 422–431.
21. Moleti M., Giuffrida G., Sturniolo G., et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy // Endocrine. – 2016. – Vol. 54(1). – P. 259–268.
22. Никонova Л.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И., и др. Современные подходы к терапии эндокринной офтальмопатии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17(1). – С. 83–91.
23. Riedl M., Kolbe E., Kampmann E., et al. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy // J Endocrinol Invest. – 2015. – Vol. 38(2). – P. 177–182.
24. Covelli D., Vannucchi G., Campi I., et al. Statins may increase the risk of liver dysfunction in patients treated with steroids for active Graves' orbitopathy // Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100(5). – P. 1731–1737.
25. Zoubek M.E., Pinazo-Bandera J., Ortega-Alonso A., et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of Hepatotoxicity. A case series and literature review // United European Gastroenterol J. – 2019. – Vol. 7(6). – P. 825–837.
26. Kahaly G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy // Eur J Endocrinol. – 2001. – Vol. 145(2). – P. 107–118.
27. Yanik B., Conkbayir I., Acaroglu G., Hekimoglu B. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score // J Clin Ultrasound. – 2005. – Vol. 33(8). – P. 375–380.
28. Nagy E.V., Toth J., Kaldi I., et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia // Eur J Endocrinol. – 2000. – Vol. 142 (6). – P. 591–597.
29. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a

prospective, single-blind, randomized study // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86(8). – P. 3562-3567.

30. Булдыгіна Ю.В., Терехова Г.М., Шляхтич С.Л., та ін. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією // Ендокринологія. – 2020. – Т. 25(1). – С. 5-10.

Конфлікт інтересів: Автор засвідчує про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на її думку стосовно предмету чи матеріалів даного рукопису.

Джерела підтримки: відсутні.

Поступила 04.10.2021

Оценка эффективности различных схем медикаментозного лечения больных с эндокринной офтальмопатией при болезни Грейвса

Булдыгина Ю. В., Терехова Г. Н., Страфун Л. С., Савосько И. И., Лысова З. Г., Шляхтич С. Л.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»; Киев (Украина)
Киевский городской центр эндокринной хирургии, КГКБ №3; Киев (Украина)

Актуальность. Лечение эндокринной офтальмопатии (ЭО) при болезни Грейвса (БГ) остается нерешенной мультидисциплинарной проблемой.

Цель – оценить эффективность различных схем лечения больных с ЭО при болезни Грейвса с помощью ретроспективного анализа клинических данных больных, уровней антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ) и УЗИ орбит.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное исследование клинических и лабораторных показателей, а также данных ультразвукового исследования ретробульбарной клетчатки 155 пациентов с БГ и ЭО. Длительность заболевания колебалась от 8 до 36 месяцев (медиана 27 мес.). Медикаментозное лечение пациентов с ЭО при БГ осуществлялось на фоне стойкого эутиреоза. Все пациенты получали ГК и в зависимости от схемы приема, были разделены на 4 группы: 15 человек получали лечение препаратами преднизолона per-os (группа 1), 68 пациентов получали внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном (группа 2), 32 – внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в сочетании с препаратами витамина Д3 (группа 3) и 40 – пульс-терапию метилпреднизолоном после тиреоидэктомии (группа 4). Пациентам 4-й группы лечение ГК проводилось через 8-12 месяцев после тиреоидэктомии.

Результаты. По данным клинического обследования, позитивная динамика отмечена у пациентов всех групп уже через 3 месяца после начала лечения с по-

следующим улучшением состояния через 6 и 12 месяцев. Наилучшие результаты получены у больных 4 группы с достоверным улучшением клинического состояния ($p < 0,05$).

Толщина ретробульбарной клетчатки как до лечения, так и после (через 6 та 12 месяцев после терапии ГК) во всех 4-х группах, за данными УЗИ орбит, были достоверно выше, чем показатели контрольной группы здоровых лиц ($p < 0,05$).

При сравнении значений АТрТТГ между группами выявлено, что уровень АТрТТГ в группах 1, 2, 3 через 6 месяцев после начала лечения достоверно уменьшился по сравнению с исходными величинами (разницы между группами не получено), а в группе 4 уровень АТрТТГ был достоверно выше показателей других групп как до лечения, так и при контроле через 6 месяцев. Через 12 месяцев после начала лечения уровень АТрТТГ в группе 4 был достоверно меньше ($P < 0,05$) показателей других групп и составлял $2,41 \pm 0,81$ МЕ/л против $5,97 \pm 1,71$ МЕ/л в 1-й группе, $5,49 \pm 1,27$ МЕ/л – во 2-й группе, $6,17 \pm 1,18$ МЕ/л – в 3-й группе.

Выводы. Установлено, что наилучший достоверно значимый результат ($p < 0,05$) лечения больных ЭО при БГ получен при проведении тиреоидэктомии с последующей в/в пульс-терапией метилпреднизолоном. УЗИ толщины ретробульбарной клетчатки не является информативным методом для оценки эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, антитела к рецептору ТТГ, пульс-терапия глюкокортикоидами, тиреоидэктомия, ультразвуковое исследование