

# Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб

**В.А. Олійник,  
Г.М. Терехова,  
Ю.В. Булдігіна,  
Т.В. Федько,  
В.М. Клочкова,  
О.В. Раков,  
З.Г. Лисова**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета** — дослідження впливу різних схем лікування препаратами глюкокортикоїдів на перебіг автоімунної офтальмопатії та рівень антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 189 хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією. Визначали рівні в крові ТТГ, тиреоїдних гормонів й АТ-рТТГ впродовж тиреостатичної терапії та в процесі лікування глюкокортикоїдами (порівняння ефективності застосування «альтернуючої» схеми лікування преднізолоном і пульс-терапії метилпреднізолоном). **Результати.** За результатами аналізу динаміки клінічних проявів офтальмопатії, даних ультразвукового дослідження тканин орбіт, змін рівнів АТ-рТТГ впродовж лікування виявлено, що в пацієнтів із ДТЗ та офтальмопатією, які отримували «альтернуючу» схему приймання глюкокортикоїдів, зберігалися більш виражені клінічні ознаки офтальмопатії та зміни тканин орбіт за даними УЗД, рівень АТ-рТТГ вірогідно перевищував показники хворих із пульс-терапією метилпреднізолоном навіть через 6 місяців лікування. **Висновок.** Показано більші ефективність і безпечність пульс-терапії метилпреднізолоном порівняно з «альтернуючою терапією».

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, автоімунна офтальмопатія, антитіла до рецептора ТТГ, лікування.

Автоімунна офтальмопатія — самостійне автоімунне захворювання, що є комплексним ураженням тканин орбіти, супроводжується інфільтрацією, набряком і проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів, сполучної тканини (інші назви — злоякісний екзофтальм, ендокринна офтальмопатія, тиреотоксична офтальмопатія).

Автоімунна офтальмопатія може розвиватися як самостійне, незалежне від патології щитоподібної залози (ЩЗ) захворювання, так і в поєднанні з ДТЗ або автоімунним тиреоїдитом. За даними різних авторів, автоімунна офтальмопатія трапляється в 5-20% хворих на ДТЗ. До теперішнього часу тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© В.А. Олійник, Г.М. Терехова, Ю.В. Булдігіна, Т.В. Федько, В.М. Клочкова, О.В. Раков, З.Г. Лисова

має властивості нефункціонального автоантигену. Ці дані підтверджено дослідженнями, у яких показано, що фібробласти ретробульбарної тканини містять РНК, яка кодує позаклітинний домен рецептора ТТГ, і за автоімунної офтальмопатії виявлено мікромутацію в цьому домені рецептора ТТГ, що веде до заміни амінокислоти треонін на пролін.

Такі мутантні рецептори ТТГ у фібробlastах тканин орбіти за офтальмопатії та наявності ДТЗ можуть мати унікальні імуногенні властивості та брати участь у патогенезі автоімунної офтальмопатії [1]. Цей автоантиген фібробlastів може розпізнаватися специфічними лімфоцитами. Наступна інфільтрація тканин орбіти активованими цитокінпродукуючими лімфоцитами супроводжується надмірним синтезом гідрофобних глікозаміногліканів і додатковою проліферацією фібробlastів, що веде до прогресування офтальмопатії [2]. Збільшення об'єму ретробульбарних тканин на цьому тлі може бути вторинним відносно місцевого набряку тканин та утворення нових жирових клітин із клітин-попередників. Подальші дослідження [3] показали, що під впливом неуточнених чинників преадипоцитні фібробlastи тканин орбіти диференціюються в зрілі адипоцити, які експресують підвищену кількість рецепторів ТТГ. За таких умов експресії в цих тканинах рецептор ТТГ може уособлювати тканинний антиген. Внаслідок цього накопичуються комплекси рецептор ТТГ – Т-лімфоцит, що призводить до вивільнення в тканинах орбіти прозапальних цитокінів, антитіл до рецептора ТТГ та інших місцевих чинників, які підсилюють наступний адипогенез, синтез глікозаміногліканів та експресію імуномодуляторних білків. Усе це призводить до збільшення маси жирової та сполучної тканин, провокує розвиток екзофтальму, порушення функції м'язів ока та набряк. Отже, визначення рівнів антитіл до рецептора ТТГ за офтальмопатії у хворих на ДТЗ може дозволити з'ясувати активність процесу та визначитися з лікуванням.

Діагностика офтальмопатії на сучасному етапі включає проведення низки інструментальних методів обстеження, які, крім загальних офтальмологічних процедур, включають ультразвукову оцінку стану тканин орбіти, проведення комп'ютерної томографії орбіт,

визначення антитіл, специфічних до тканин орбіти [4]. Єдина загальноприйнята класифікація ендокринної офтальмопатії сьогодні відсутня [5]. Із запропонованих найвідомішою є класифікація G. Werner – NOSPECS [6]. Класифікація передбачає розподіл очних симптомів на шість класів і рекомендується EUGOGO для використання [7]:

0 – відсутність змін;

1-й клас – лише ретракція верхньої повіки, яка є досить вираженою за наявності тиреотоксикозу та спонтанно зникає за евтиреозу (1-a – незначні зміни; 1-b – помірно виражені; 1-c – значно виражені);

2-й клас – до вказаних вище змін приєднується набряк м'яких тканин (параорбітальний набряк), інколи із набряком і почервонінням кон'юнктиви (2-a – незначні зміни; 2-b – помірно виражені; 2-c – значно виражені);

3-й клас – до перерахованих вище симптомів приєднується екзофтальм і протрузія очного яблука (3-a – незначні зміни, на 3-4 мм більше за норму; 3-b – помірно виражені, на 5-7 мм більше за норму; 3-c – значно виражені, перевищують норму більше ніж на 7 мм);

4-й клас – залучення до патологічного процесу екстаокулярних м'язів (зазвичай із наявністю диплопії); (4-a – мінімальні зміни, диплопія без обмеження рухів очних яблук, ознаки пильного погляду в одному або більше напрямках; 4-b – помірні зміни, ознаки обмеження руху очних яблук без фіксації положення; 4-c – виражені очні зміни (фіксоване очне яблуко);

5-й клас – ураження рогівки (кератит) внаслідок екзофтальму (5-a – сухість; 5-b – виразки; 5-c – помутніння, некроз, перфорація);

6-й клас – зниження гостроти зору внаслідок змін на очному дні та залучення в процес зорового нерва (6-a – незначно виражені, гострота зору 1,0-0,3; 6-b – помірно виражені, гострота зору 0,3-0,1; різко виражені, гострота зору <0,1).

Для визначення тактики ведення хворих обов'язковим є встановлення активності ендокринної офтальмопатії. Сьогодні для цього користуються шкалою бальної оцінки клінічної активності CAS, яка пропонує оцінку симптомів офтальмопатії за шкалою та підрахунком суми балів. За значень  $CAS \geq 3$  офтальмопатія вважається активною [8].

## Оригінальні дослідження

Вибір тактики лікування офтальмопатії у хворих на ДТЗ залежить від вираженості та тяжкості її клінічних проявів. Існують загальні принципи лікування, що включають тривале збереження стану евіреозу у хворих на ДТЗ, відмову від куріння тютюну, обмеження вживання солоних, гострих харчових продуктів, обмеження споживання рідини хворими, обов'язкове носіння сонцезахисних окулярів, застосування очних крапель, дію яких спрямовано на зволоження склери та кон'юнктиви.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з офтальмопатією середньої тяжкості та тяжкою передбачає використання імуносупресивної терапії препаратами глюкокортикоїдів. Найбільш поширеним наразі препаратом, що використовується для тривалого лікування хворих на ДТЗ з офтальмопатією в активній фазі, є метилпреднізолон. Ефективність використання метилпреднізолону в пульс-терапії для лікування офтальмопатії, визначення впливу різних схем дозування цього препарату на перебіг автоімунної офтальмопатії сьогодні в Україні та світі вивчено недостатньо [9]. У більшості досліджень обговорюється можливість використання в лікуванні хворих на ДТЗ з офтальмопатією метилпреднізолону в дозах від 125 мг/добу до 250 мг/добу, внутрішньовенно з наступним застосуванням таблетованої форми метилпреднізолону в добовому дозуванні від 1 мг/кг до 1,5 маси тіла хворого за «альтернуючою» схемою впродовж 8-24 тижнів. Більшість авторів вказують на нестійкий ефект такого лікування та великий ризик розвитку ускладнень, зокрема, печінкової недостатності, підвищення артеріального тиску, порушень вуглеводного обміну.

У лікуванні пацієнтів з офтальмопатією застосовують пероральну терапію преднізолоном у дозі 80-100 мг на день із поступовим зниженням дози впродовж щонайменше 12 тижнів. Таке лікування також супроводжується нестійким ефектом і небажаною побічною дією — порушенням вуглеводного обміну, збільшенням індексу маси тіла, вегетативно-судинними проявами, збільшенням артеріального тиску [10].

Також відомий спосіб лікування офтальмопатії шляхом пульс-терапії метилпреднізолоном по 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 [11].

Більшість дослідників вказують на низьку ефективність застосування в лікуванні місцевого введення препаратів глюкокортикоїдів у вигляді ретробульбарних і субкон'юнктивальних ін'єкцій, високий ризик розвитку фіброзу ретробульбарної клітковини та вважають проведення такого лікування недоцільним.

Досліджень, які б враховували ефективність тривалої консервативної терапії пацієнтів з автоімунною офтальмопатією тиреостатиками, радіойодтерапії, хірургічного лікування ДТЗ у поєднанні з різними схемами застосування глюкокортикоїдів, поки проведено не було.

Отже, офтальмопатію у хворих на ДТЗ можна розглядати як хронічне неспецифічне захворювання, коли до патологічного процесу залучаються всі тканини орбіти. Патологія проявляється змінами різного ступеня періорбітальних, ретроорбітальних тканин, кон'юнктиви, рогівки, очних м'язів і складає серйозну загрозу втрати зорових функцій, знижує якість життя хворих, характеризується набряком і лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини й екстраокулярних м'язів із наступним розвитком фіброзу. Від 3 до 5% хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією мають тяжкий перебіг захворювання, який супроводжується болем, виникає загроза втрати зору, запалення з можливим розвитком виразки рогівки або компресійної оптичної нейропатії [12]. Відзначають, що спонтанна регресія клінічних проявів ендокринної офтальмопатії на тлі корекції функції ЩЗ має місце в 47-64% усіх випадків, а специфічного лікування потребують від 3% до 35% хворих [4, 13].

**Мета дослідження** — вивчення впливу лікування препаратами глюкокортикоїдів на перебіг автоімунної офтальмопатії та рівень АтрТТГ у хворих на ДТЗ.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено в атестованому відділенні функціональної діагностики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Свідоцтво про атестацію № 2604/4692, вида-но 27.07.11 р.).

З метою встановлення/підтвердження діагнозу проводили обов'язкове обстеження паці-

ентів (після отримання їх згоди) із застосуванням клінічних, лабораторних та інструментальних методів, що включало збирання анамнестичних даних, скарг, огляд пацієнтів, біохімічні та гормональні аналізи крові, електрокардіографію, огляд офтальмологом, ультразвукове дослідження тканин орбіти. Для визначення загального стану хворих на ДТЗ з офтальмопатією, характеристики якості їх життя проведено аналіз самооцінки стану здоров'я пацієнтами на підставі даних анкетування. Використовували стандартні анкети для самооцінки рівня здоров'я, запропоновані ВООЗ. Хворі заповнювали анкети самостійно, результати аналізували по завершенні лікування.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження за стандартною методикою (з апаратами «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС. 941217.01343 ИЗ).

Функціональний стан ЩЗ досліджували за вмістом гормонів (тиреотропного гормону — ТТГ, вільного тироксину —  $vT_4$ , вільного трийодтироніну —  $vT_3$ ) у сироватці венозної крові методом радіоімунного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Amersham» (Велика Британія). Для дослідження рівня АТ-рТТГ у сироватці крові застосовували імуноферментний метод із використанням стандартних наборів фірми «Medizim» (Німеччина). Нормальними значеннями АТ-рТТГ вважали показники, що не перевищували 1,5 мОд/л. Усім пацієнтам проводили обстеження на початку консервативної терапії та через 6 місяців лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

Обстежено 189 осіб (жінок і чоловіків), хворих на ДТЗ середньої тяжкості. Вік хворих складав  $38,5 \pm 2,5$  року, тривалість захворювання —  $1,3 \pm 0,7$  року. Результати гормонального обстеження хворих перед початком лікування наведено в **таблиці 1**. До контрольної групи увійшли 20 здорових жінок аналогічного віку.

**Таблиця 1.** Гормональні показники хворих на ДТЗ

Група	ТТГ, мОд/л	$vT_4$ , пмоль/л	АТПО, Од/л	АТ-рТТГ, Од/л
ДТЗ (n=189)	$0,12 \pm 0,02^*$	$39,2 \pm 0,9^*$	$295,3 \pm 1,4^*$	$38,6 \pm 1,9^*$
Контроль (n=20)	$1,8 \pm 0,4$	$18,6 \pm 1,2$	$22,5 \pm 1,9$	$1,2 \pm 0,2$

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ).

В усіх пацієнтів виявлено клінічні ознаки тиреотоксикозу, збільшення розмірів ЩЗ до I-II ступеня (за класифікацією ВООЗ, 2004 р.) — за даними УЗД об'єм ЩЗ складав від  $10,3 \text{ см}^3$  до  $71,9 \text{ см}^3$ , у середньому  $28,0 \pm 1,65 \text{ см}^3$ .

За результатами клінічного та інструментального обстеження виявлено такі кардіальні прояви: тахікардія — 100% пацієнтів, підвищення пульсової амплітуди — 100%, пролапс мітрального клапана — 28%, високий пульсовий артеріальний тиск — 100%, екстрасистолічна аритмія — 40%, збільшення швидкості кровотоку (підвищення хвилинного об'єму серця) — 85%, синдром ранньої реполяризації шлуночків серця — 18% хворих.

У 20 хворих були тяжкі прояви офтальмопатії, визначалися високі рівні АТ-рТТГ у крові. Лікування цих хворих препаратами тиреостатиків із метою компенсації тиреотоксикозу, сечогінними, місцева терапія (введення препаратів глюкокортикоїдів парабульбарно) не приводили до позитивної динаміки клінічних проявів, УЗД-параметрів тканин орбіти та рівнів АТ-рТТГ. За результатами аналізу ступеня офтальмопатії за NOSPECS у цих хворих виявлено переважно 3-а та 3-б класи змін. Клінічні прояви офтальмопатії були активними та відповідали 4-6 балам за шкалою CAS. З огляду на відсутність позитивної динаміки проявів офтальмопатії після досягнення еутиреоїдного стану цим хворим було призначено лікування препаратами глюкокортикоїдів. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від типу лікування. Хворі першої групи (10 осіб) мали високі рівні АТ-рТТГ ( $22,64 \pm 1,2$  мОд/л) і не демонстрували динаміки проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії, отримували лікування преднізолоном у добовій дозі 50 мг через день протягом 3 місяців з обов'язковим контролем показників вуглеводного обміну, функціонального стану печінки, електрокардіограми. Пацієнти другої групи (10 осіб) також мали високі рівні АТ-рТТГ ( $21,56 \pm 1,5$  мОд/л), не демонстрували динаміка проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії, але отримували метилпреднізолон за схемою пульс-терапії в добовій дозі 750 мг внутрішньовенно крапельно, по-вільно. Проведено 3 курси крапельних введень із перервою в 10 днів.

## Результати та їх обговорення

Практично в усіх обстежених виявлено офтальмопатію різного ступеня. За результатами клінічного обстеження зафіксовано скарги на випинання очних яблук (98%), сльозоточивість (96%), відчуття «піску в очах» (94%), кон'юнктивальну ін'єкцію (92%). Показники екзофтальмометрії було збільшено —  $20,07 \pm 0,1$  мм проти  $11,8 \pm 0,05$  мм у контролі. Ступінь за NOSPECS — 3b-4a, активність за CAS — 6 балів. УЗД тканин орбіти виявило збільшення товщини внутрішнього прямого (у середньому  $6,9 \pm 0,45$  мм) і зовнішнього прямого ( $7,2 \pm 0,34$  мм) м'язів, що було вірогідно вищим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Відзначено збільшення товщини ретробульбарної клітковини ( $21,2 \pm 0,4$  мм) відносно показників контролю ( $p < 0,05$ ). У більшості хворих виявлено набряк хоріоретинального комплексу та міопатію очних м'язів. Проведення тиреостатичної терапії в поєднанні з місцевим лікуванням (застосування очних крапель, що включають глюкокортикоїди), сечогінними препаратами, зміною способу життя, обмеженням куріння тютюну поліпшувало стан хворих, але не призводило до істотних змін стану тканин орбіти та регресу клінічних проявів офтальмопатії.

За результатами анкетування 87 хворих оцінили стан свого здоров'я як задовільний, 102 — як поганий. Усі хворі зазначили зміни своєї зовнішності та зниження працездатності. 62 пацієнти вказали на зниження гостроти зору, погіршення настрою та зниження здатності до сприйняття інформації. 116 осіб відзначили швидкоплинні зміни настрою та емоційну лабільність. Переважна більшість хворих відповіли, що більшість часу не вважають себе задоволеними та дуже зрідка щасливими. Отже, можна дійти висновку про зниження самооцінки та якості життя хворих на ДТЗ з офтальмопатією.

Позитивну динаміку самооцінки рівня здоров'я хворими відзначено по досягненні еутиреоїдного стану: 96 пацієнтів визначали стан свого здоров'я як добрий, 73 — як задовільний і лише 20 осіб з ознаками офтальмопатії тяжкого перебігу вважали стан свого здоров'я поганим. Виявлено збільшення числа пацієнтів, які вважали себе працездатними як і раніше,

зменшилася кількість хворих, які вказували на швидкоплинні зміни настрою та зниження здатності до сприйняття інформації.

У хворих на ДТЗ з офтальмопатією виявлено значне підвищення концентрації в крові АТ-рТТГ, яка на тлі тиреостатичної терапії вірогідно знижувалася ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів першої групи, які отримували «альтернуючу» схему лікування препаратами глюкокортикоїдів, у процесі лікування збільшилася маса тіла, відбулися зміни зовнішності, у 3 пацієнтів підвищився рівень глюкози в крові, що вимагало додаткової корекції дієти. В 1 пацієнтки загострилася виразкова хвороба шлунка. Оцінка стану органа зору виявила у 8 пацієнтів клас змін 3b, у 2-4a за NOSPECS (активність за CAS — 6 балів). Після лікування відбувся регрес проявів офтальмопатії (клас 2a-2b за NOSPECS; активність за CAS — 3 бали) та вірогідне зниження рівня АТ-рТТГ (**табл. 2**).

Хворі 2-ї групи отримували лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії, перед початком лікування мали високі рівні АТ-рТТГ. Зміни в органі зору відповідали у 5 хворих класу 4a, у 3-3b та у 2-3a за NOSPECS (активність за CAS — 6 балів). Динаміки проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії не було. Після лікування результати гормонального обстеження засвідчили збереження еутиреоїдного стану та вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів АТ-рТТГ (**табл. 3**).

В усіх хворих цієї групи значно поліпшився загальний стан, зменшилися набряк тканин орбіти, товщина ретробульбарної жирової кліт-

**Таблиця 2.** Динаміка рівнів АТ-рТТГ у хворих на ДТЗ, ускладнений офтальмопатією, у процесі лікування глюкокортикоїдами за «альтернуючу» схемою

Термін спостереження	АТ-рТТГ (Од/л)
На початку лікування	$22,64 \pm 1,2$
Через 6 місяців	$8,48 \pm 0,75^*$
Через 12 місяців	$6,72 \pm 1,3^*$

Примітка: \* — вірогідна різниця з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Динаміка рівнів АТ-рТТГ у хворих на ДТЗ з аутоімунною офтальмопатією в процесі лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії

Термін спостереження	АТ-рТТГ (Од/л)
Перед початком лікування	$21,56 \pm 1,5$
Через 6 місяців	$1,93 \pm 0,6^*$
Через 12 місяців	$1,02 \pm 0,7^*$

Примітка: \* — вірогідна різниця з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ).

ковини та очних м'язів. Зменшення вираженості протрузії очних яблук було суттєвішим, ніж у хворих 1-ї групи. Відзначено зменшення проявів офтальмопатії (клас 2а за NOSPECS; активність за CAS — 2 бали). Наступне тривале спостереження (протягом 9 місяців) засвідчило відсутність небажаних побічних ефектів та ускладнень. Змін у серцево-судинній системі, печінці та жовчному міхурі не спостерігалось. У хворих 1-ї групи рівень АТ-рТТГ вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищував такий у хворих 2-ї групи навіть через 6 місяців лікування. Отже, доведено ефективність і безпечність застосування нової схеми лікування за допомогою метилпреднізолону в добовій дозі 750 мг, що веде до регресу проявів офтальмопатії та зниженню рівнів АТ-рТТГ, підвищенню якості життя пацієнтів.

## Висновки

1. Офтальмопатія на тлі дифузного токсичного зоба призводить до значного зниження самооцінки та якості життя хворих, може ставати причиною інвалідизації людей молодого та середнього віку.
2. У хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією за даними УЗД орбіт виявлено збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини, набряк хоріоретинального комплексу та міопатію м'язів орбіти.
3. У хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією значно підвищено концентрацію в крові стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ, а внаслідок тиреостатичної терапії їх рівень вірогідно знижується.
4. Лікування хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією препаратами глюкокортикоїдів за «альтернуючою» схемою призводить до незначних регресу проявів офтальмопатії та зниження рівня АТ-рТТГ. Серед недоліків цього методу лікування слід зазначити небажані ефекти у вигляді збільшення маси тіла, змін зовнішності, в окремих пацієнтів — підвищення глікемії.
5. Доведено ефективність і безпечність застосування схеми лікування за допомогою метилпреднізолону в добовій дозі 750 мг, що веде до регресу проявів офтальмопатії та зниженню рівнів АТ-рТТГ ( $p < 0,05$ ), підвищенню якості життя пацієнтів.

## Список використаної літератури

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. — Москва, «Морион». — 2006. — С. 1072. (Dedov I.I., Melnitchenko G.A. Rational pharmacotherapy of the endocrine system diseases and metabolism disorders. — Moscow, «Morion». — 2006. — P. 1072).
2. Bahn R.S. Graves' Ophthalmopathy // *New England J. Medicine*. — 2010. — Vol. 362, № 8. — P. 726-738.
3. Valyasevi R.W., Erickson D.Z., Harteneck D.A., Dutton C.M., Heufelder A.E., Jyonouchi S.C., Bahn R.S. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyroid receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2557-2562.
4. Wiersinga W.M. Management of Graves' ophthalmopathy // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. — 2007. — Vol. 3. — P. 396-404.
5. Бровкина А.Ф., Стояхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // *Пробл. эндокринологии*. — 2006. — № 5. — С. 11-14. (Brovkina A.F., Stojukhina A.S. Classification of endocrine ophthalmopathy // *Probl. endocrinol.* — 2006. — № 5. — P. 11-14).
6. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Grave's disease // *Am. J. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 83. — P. 725-727.
7. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G., Mourits M.P., Baldeschi L., Boboridis K., Boschi A., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marcocci C., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pinchera A., Pitz S., Prummel M.F., Sartini M.S., Stahl M., von Arx G. Clinical assessment of patients with Grave's Orbitopathy: the European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalist, specialist and clinical researchers // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 207-211.
8. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach // *Br. J. Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 73. — P. 639-644.
9. Черенко М.С., Дашук Т.І. Хвороба Грейвса: діагностика, лікування, інтерпретація сироваткової концентрації тиреоїдстимулюючих антитіл, кальцію, кальцитоніну // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2010. — Т. 31, № 2. — С. 21-24. (Cherenko M.S., Dashuk T.I. Grave's disease: diagnosis, treatment, the interpretation of serum concentrations of thyroid stimulated antibodies, calcium, calcitonin // *Clin. Endocr. and endocr. surgery*. — 2010. — Vol. 31, № 2. — P. 21-24).
10. Николук А.М., Вершиніна М.Д. Вивчення ефективності комплексного лікування набрякової форми ендокринної офтальмопатії // *Галицький лікарський вісник*. — 2013. — Т. 19, № 3 (ч. 1). — С. 33-37. (Nikolyuk A.M., Vershynina M.D. The investigation of the complex treatment efficacy for the edematous form of endocrine ophthalmopathy // *Galytsky likarsky visnyk*. — 2013. — Vol. 19, № 3 (part. 1). — P. 33-37).
11. Виноградская О.И. Лечение эндокринной офтальмопатии: эффективность и безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном: автореф. канд. дисс. ... 14.01.14. — Москва, 2014. — 23 с. (Vynogradskaya O.I. The treatment of endocrine ophthalmopathy: the efficacy and safety of the different regimen of methylprednisolone puls-therapy: avtoref. cand. diss. ... 14.01.14. — Moscow, 2014. — 23 p.).
12. Ткаченко В.И. Аутоиммунная офтальмопатия в практике семейного врача: (часть 1 — обзор литературы) // *Сімейна медицина*. — 2013. — № 1. — С. 79-82. (Tkachenko V.I. Autoimmune ophthalmopathy in the practice of the family doctor: review of the literature, part 1 // *Simeina meditsina*. — 2013. — № 1. — P. 79-82).
13. Vinogradskaya O., Fadeyev V., Lipatov D. Assessment of quality of life in Russian patients with Graves' orbitopathy // 35th Annual Meeting of The European Thyroid Association (10-14 September, 2011), Krakow, Poland. — 2011. — P. 51.

(Надійшла до редакції 30.01.2017 р.)

## Лечение глюкокортикоидами аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом

**В.А. Олейник**, Г.М. Терехова, Ю.В. Булдыгина,

**Т.В. Федько, В.Н. Клочкова, О.В. Раков, З.Г. Лысова**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель** — исследование влияния различных схем лечения препаратами глюкокортикоидов на течение аутоиммунной офтальмопатии и уровень антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ). **Материалы и методы.** Обследованы 189 больных ДТЗ с аутоиммунной офтальмопатией. Определяли уровни в крови ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ на протяжении тиреостатичної терапії и в процессе лечения глюкокортикоидами (сравнение эффективности применения «альтернирующей» схемы лечения преднизолоном и пульс-терапии метилпреднизолоном). **Результаты.** По результатам анализа динамики клинических проявлений офтальмопатии, данных ультразвукового исследования тканей орбит, изменений уровней АТ-рТТГ в процессе лечения выявлено, что у пациентов с ДТЗ и офтальмопатией, которые получали «альтернирующую» схему приема глюкокортикоидов, сохранялись более отчетливые клинические признаки офтальмопатии и изменения тканей орбит, а уровень АТ-рТТГ достоверно превышал показатель больных с пульс-терапией метилпреднизолоном даже через 6 месяцев лечения. **Вывод.** Продемонстрированы большие эффективность и безопасность пульс-терапии метилпреднизолоном по сравнению с «альтернирующей терапией».

**Ключевые слова:** щитовидная железа, диффузный токсический зоб, аутоиммунная офтальмопатия, антитела к рецептору ТТГ, лечение.

## Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids

**V.A. Olyinyk**, G.M. Terekhova, Y.V. Buldygina, T.V. Fedko,

**V.M. Klochkova, O.V. Rakov, Z.G. Lysova**

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

**Abstract. Aim** is to study the effect of various treatment schemes with glucocorticoids on the course of autoimmune ophthalmopathy and the level of antibodies to the TSH receptor (antibody to rTSH) in patients with diffuse toxic goiter (DTG). **Materials and methods.** In total 189 patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy were examined. The blood levels of TSH, thyroid hormones and antibody to rTSH were determined during thyreostatic therapy and treatment by glucocorticoids (comparing the effectiveness of «alternating» treatment scheme with prednisolone and pulse therapy). **Results.** When analyzing the dynamics of ophthalmopathy clinical manifestations, the data of ultrasound examination of the orbit tissues, changes in the levels of antibody to rTSH during the course of treatment, it was revealed, that patients with DTG and ophthalmopathy who were taken «alternating» glucocorticoids regimen, kept the more distinct clinical signs of ophthalmopathy and orbit tissue changes (according the sonography data) the level of antibody to rTSH significantly exceeded that of patients treated with metilprednisolone pulse therapy, even in 6 months after treatment. **Conclusion.** Pulse therapy with prednisolone is more effective and safe comparing with other regimens of therapy.

**Keywords:** thyroid gland, diffuse toxic goiter, autoimmune ophthalmopathy, TSH receptor antibody, treatment.