

**ПО МАТЕРИАЛАМ 1-го ШВЕЙЦАРСКОГО СИМПОЗИУМА
“ТИРЕОИД-АССОЦИИРОВАННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ”
(THYROID EYE DISEASE)
(декабрь 2007, Pontresina, Швейцария)**

Н.Ю. Свириденко, К.И. Табеева, М.С. Шеремета

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

First Swiss Symposium for Thyroid Eye Disease

N. Swiridenko, K. Tabeyeva, M. Sheremeta

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

В декабре 2007 года состоялся 1-й Швейцарский симпозиум по теме “Тиреоид-ассоциированная офтальмопатия” (Thyroid Eye Disease). В симпозиуме приняли участие ведущие специалисты в области эндокринологии и офтальмологии: *Hans Bürgi, Wilmar Wiersinga, Georg von Arx, Michele Marinm, Rebecca S. Bahn, Maarten Mourits, Jack Rootman, Carol Lane, Rainer Hoffmann, Claudio Marcocci*, а также врачи, специализирующиеся в области эндокринологии, офтальмологии, радиологии и микрохирургии глаза. Программа симпозиума была сосредоточена на обсуждении патогенетических механизмов развития тиреоид-ассоциированной офтальмопатии (ТАО), классификации и новых терапевтических подходов к ее лечению. В программу были включены лекции по ТАО и проведение круглых столов с участием ведущих специалистов в области ТАО.

Открыл симпозиум проф., *Hans Bürgi*. (Швейцария). Его доклад был посвящен вкладу трех врачей (Parrу из Англии, Graves из Ирландии и Basedow из Германии) в описание заболевания, которое сопровождалось тахикардией, увеличением щитовидной железы и пучеглазием, а также основным историческим концепциям развития офтальмопатии, методам диагностики и лечения, доступным разным поколениям врачей.

Проф. *Wilmar W Wiersinga* (Нидерланды) в своем докладе “Европейские многоцентровые исследования” рассказал о EUGOGO (Европейской Группе по офтальмопатии Грейвса, объединяющей эндокринологов, офтальмологов, клинических эпидемиологов и радиологов). Инициатива создания EUGOGO была выдвинута на международном симпозиуме по оф-

тальмопатии Грейвса, который состоялся в Амстердаме в 1998. Поводом для создания EUGOGO послужило признание необходимости объединить усилия врачей разных специальностей в решении проблем ТАО. В состав EUGOGO вошли 13 европейских центров из 7 стран. В 2003 году к ним присоединилась Швейцария, которая тоже создала свою группу Basedow.ch. Эти центры имеют возможность осуществлять мультидисциплинарный подход к ТАО, выполнять определенный объем исследований и являются большими региональными и национальными клиниками.

EUGOGO поставило своей целью:

1. Разработать стандартизированный протокол исследования (оценки) и отчетную форму (CRF). Это уже выполнено.

2. Адаптировать специальный опросник-анкету качества жизни, путем перевода. Это уже выполнено. Анкетный опросник качества жизни в настоящее время доступен на шести языках и адаптирован к социальным и культурным особенностям стран-участниц.

3. Проводить централизованное исследование данных МРТ, которые будут передаваться с помощью компьютера из каждого центра-участника в одно отделение рентгенологии для специализированной экспертной оценки. Еще не выполнено.

4. Хранение данных пациентов с ТАО из этих центров в объединенной базе данных, что позволит выполнить большое мультицентровое исследование эффективности различных методов лечения. Это уже выполнено, благодаря группе исследователей из Пизы. Результаты исследований будут опубликованы в 2008 году.

5. Обучение врачей из различных частей земного шара трудным аспектам ТАО, таким как обследование, медикаментозное и хирургическое лечение. EUGOGO организовал три международных образовательных курса в Салониках (Греция, 2005), Пиза (Италия, 2006) и Майнц (Германия, 2007).

Кроме того, по инициативе EUGOGO была создана объединенная “Thyroid-Eye Clinic” при академическом медицинском центре Амстердамского университета. В этой клинике в течение дня проводится обследование пациентов с ТАО, которое включает консультацию эндокринолога и офтальмолога, гормональные и биохимические исследования, офтальмологический осмотр, КТ орбит, повторную совместную консультацию эндокринолога и офтальмолога с результатами обследования, при необходимости консультацию хирурга. Пациенту выставляется диагноз и назначается лечение. Время пребывания в клинике занимает от 8.00 до 17.00.

В заключение, *Wilmar W Wiersinga* подчеркнул, что сотрудничество ранее конкурирующих больших европейских центров - уникальная попытка решить общими усилиями проблему ТАО и распространить идею и опыт европейских центров за границу.

От патогенеза к лечению ТАО

В своем выступлении проф. *Michele Marino* (*Universita di Pisa, Italy*) затронул очень важные аспекты патогенеза ТАО. Комбинация клинических, патологических, генетических и серологических особенностей предполагает, что ТАО является аутоиммунным синдромом, однако, аутоантигены, ответственные за аутоиммунную агрессию, нуждаются в идентификации. Предполагается, что главной мишенью иммунной системы как при болезни Грейвса (БГ), так и при ТАО является рецептор ТТГ (рТТГ), он экспрессируется в тиреоидной ткани и орбитальными фибробластами. ТАО почти всегда ассоциируется с циркулирующими антителами к рТТГ, часто в высоких титрах. Недавно была создана мышьяная модель ТАО, полученная генетической иммунизацией мышей рТТГ. Однако, вышеупомянутая модель не смогла быть полностью воспроизведена в последующих исследованиях. Гипотеза об общих антигенах щитовидной железы и орбитальной ткани определяет стратегию удаления антигена путем тиреоидэктомии, или аблации радиоактивным йодом, чтобы уменьшить его представление иммунной системе.

Проф. *Rebecca S. Bahn* (*Mayo Clinic, USA*) в своем выступлении дала оценку роли антител к рТТГ и к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (рИФР-1) при ТАО. Оба вида антител экспрессируются как в щитовидной железе, так и в орбитах, и их уровень при ТАО значительно выше, чем в орбитах

здоровых лиц. Уровень антител к рТТГ и к рИФР-1 коррелирует с активностью и тяжестью ТАО. Кроме того, антитела к рТТГ и к рИФР-1 стимулируют дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. Предполагается, что различный уровень антител к рТТГ и рИФР-1 определяет клинические особенности ТАО.

Доктор медицины *Jürg Lareida* (*Швейцария*) уделит внимание влиянию ТТГ и гормонов щитовидной железы на ТАО. Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ТАО, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки, однако нет убедительных данных о существенном влиянии дозы или режима приема тиреостатиков, или тиреоидэктомии (тотальной или субтотальной) на исход ТАО. ТАО также может возникать на фоне эутиреоза или гипотиреоза, но в значительно меньшем проценте случаев. Отсюда, казалось бы, ТТГ в меньшей степени влияет на течение ТАО, однако гипотиреоз также утяжеляет течения ТАО. В ряде исследований показано, что лечение радиоактивным йодом способствует ухудшению состояния глаз, что связано не с самой процедурой, а наступившим после нее гипотиреозом. Согласно этой позиции, докладчик считает целесообразным раннее назначение препаратов левотироксина после радиоидотерапии (через 2 недели в начальной дозе 50 мкг), а также назначения заместительной терапии левотироксином незамедлительно после радикального хирургического лечения БГ.

Проф. *Jack Wall* (*Австралия*) в специальной лекции рассказал о роли антител к экстраокулярным мышцам (ЭОМ) в развитии ТАО. ЭОМ являются первичной мишенью для иммунных реакций при ТАО. При отечной офтальмопатии, характеризующейся периорбитальными отеками, увеличением ЭОМ в отсутствие двоения, наибольшая роль отводится таким антигенам, как рТТГ, иммуноглобулин F1, коллаген XIII. При миогенной форме с увеличением объема ЭОМ, снижением амплитуды движений глазного яблока, появлением двоения, обнаруживаются антитела к флавопротеину (Fr), кальцекевстрину (кальций связывающий протеин – CaSQ). Fr является нижней частью митохондриальной сукцинатдегидрогеназы мышечных волокон. CaSQ локализуется на мембранах мышечных волокон глаза, он экспрессируется в 4,7 раза больше в ЭОМ, чем в скелетных мышцах. Особый интерес вызывает то, что антитела к CaSQ цитотоксичны по отношению к мышечным волокнам леватора верхнего века, чем объясняется возникновение ретракции верхнего века. Антитела к CaSQ являются специфичным и чувствительным маркером инфильтрации ЭОМ и леватора

верхнего века не только при БГ, но и при тиреоидите Хашимото и бессимптомном тиреоидите. При узловом зобе антитела к CaSQ отсутствуют. У пациентов с БГ увеличивается экспрессия гена CaSQ2 в сердечной мышце, что, возможно, определяет аутоиммунный механизм развития кардиопатии.

Стандартизация оценки ТАО

Проф. *Maarten Mourits (Нидерланды)* в своем выступлении отразил такие важные понятия, как тяжесть и активность ТАО. Симптомы активности и тяжести могут выглядеть аналогично. При развитии фиброза ТАО может прогрессировать в отсутствие активной фазы заболевания. Для установления активности заболевания существует шкала клинической активности (CAS), разработанная Mourits 1989 г. Об активности процесса можно говорить, если по данной шкале (заполняется на основании осмотра и опроса, положительный ответ на каждую позицию - 1 балл) суммарный балл составляет 3 и более. Активность процесса можно определить при помощи УЗИ орбит (А-метод), МРТ, сканировании с октреосканом, повышения уровня гликозаминогликанов в моче. Rundle наблюдал больных с ТАО, не получавших лечение по поводу офтальмопатии. Он установил, что после периода быстрой прогрессии, тяжесть болезни достигает максимума, затем симптомы уменьшаются, хотя полностью не исчезают, и затем остаются неизменными (статическая фаза – плато). На основании этих данных он спроектировал так называемую ‘Rundle’s curve’.

Если у пациента по CAS определяется 3 и более баллов, выбор в лечении должен ограничиваться иммуносупрессивной терапией и/или облучением. Хирургическое лечение в виде декомпрессии проводится по специальным показаниям. При отсутствии активности, как правило, более 1 года можно рассматривать вопрос о хирургическом корригирующем лечении ТАО, если таковое необходимо. Факторы риска для активности заболевания: высокий уровень антител к рТТГ, курение, тяжелый тиреотоксикоз, пожилой возраст, мужской пол, сопутствующий сахарный диабет, наличие дермопатии и акропатии.

Тяжесть заболевания определяется степенью ретракции, проптоза, состоянием окружающих тканей, вовлечением ЭОМ, состоянием роговицы и зрительных функций, данными визуализирующих методов исследования и определением качества жизни пациента. Пациенты со средней степенью тяжести: небольшая ретракция, небольшое покраснение век, умеренный проптоз, диплопия (отсутствует или преходящая), которая не мешает дневной активности – как правило, нуждаются в использовании глазных капель, мазей, солнечных очков, призматических

стекло. При тяжелой степени при наличии изменений, нарушающих трудоспособность, пациенты нуждаются в более активном лечении – проведении иммуносупрессивной терапии и/или радиотерапии. Пациенты с крайне тяжелой степенью ТАО, с угрозой потери зрения – нуждаются в неотложной помощи – проведении в/в пульс-терапии метилпреднизолоном, а при неэффективности – хирургической декомпрессии.

Проф. *Eberhart Kirsch (Швейцария)*, затронул проблему визуализации при ТАО. У каждого метода есть свои плюсы и минусы. МРТ предпочтительна для определения активности процесса и оценки иммуносупрессивного лечения, является методом выбора при оптической нейропатии. При МРТ практически нет облучения, хорошо визуализируются мягкие ткани. Однако исследование дорогое и длительное. КТ позволяет хорошо визуализировать все структуры орбиты, особенно костные, исследование непродолжительное и легкодоступное, однако во время процедуры хрусталики получают суммарную лучевую нагрузку 40 мЗв, и данное исследование не дает информации об активности процесса. КТ предпочтительна при планировании хирургического метода лечения ТАО. УЗИ орбит не позволяет оценить вершину орбиты, зависит от квалификации и имеет большую погрешность в измерениях, однако это дешевый, непродолжительный метод, без облучения орбит. Он информативен для первичной диагностики ТАО. Сцинтиграфия октреосканом обладает высокой чувствительностью для определения активности процесса и предпочтительна для оценки эффективности иммуносупрессивного лечения, однако исследование дорогое, требующее специально оборудованного помещения, доза облучения составляет 16 мЗв, результаты исследования практически полностью зависят от специалиста, по данным сцинтиграфии невозможно получить информацию о различных структурах орбиты.

Проф. *Wilmar W Wiersinga (Нидерланды)*, одно из выступлений посвятил определению качества жизни у пациентов с ТАО. Для пациентов с ТАО разработан специальный опросник GOQoL (качество жизни при офтальмопатии Грейвса), он состоит из двух подшкал, первая – для оценки зрительных функций (8 вопросов), вторая для оценки внешнего вида (8 вопросов, посвященных психологическим аспектам изменения внешнего вида в связи с заболеванием). На каждый вопрос есть три варианта ответа: нет ограничения, незначительные и значительные ограничения. По специальной формуле рассчитывается окончательный балл, который может находиться в пределах от 0 до 100%, чем больше балл, тем лучше качество жизни. Этот опросник полезен для оценки проводи-

мого лечения, а также оказывает помощь при установлении необходимости лечения при заболевании средней степени тяжести.

Лечение щитовидной железы

Проф. *Matthias Stahl* (Швейцария) сравнил преимущества и недостатки различных методов лечения БГ. Он подчеркнул, что дисфункция щитовидной железы оказывает отрицательный эффект на активность и тяжесть ТАО. С другой стороны метод лечения тиреотоксикоза (тиреостатические препараты, радиоактивный йод, и/или тиреоидэктомия) является менее важным для ТАО, чем поддержание эутиреоза, поэтому необходим частый контроль функции щитовидной железы (каждые 4–6 недель), особенно, в начале лечения. Схемы приема тиреостатиков (монотерапия или блокирование с последующим приемом тироксина) при ТАО не имеют преимуществ, но в некоторых случаях, когда трудно поддерживать эутиреоз, схема “блокируй и замещай” является хорошей альтернативой.

Проф. *Rainer Hoffmann* (Швейцария) в своем выступлении говорил о проблеме выбора объема хирургического лечения БГ при наличии ТАО. По мнению докладчика, выбор хирурга должен ограничиваться двусторонней предельно-субтотальной резекцией (менее 2 г) или односторонней предельно-субтотальной с контрлатеральной тотальной резекцией щитовидной железы, что позволяет исключить возможность рецидива тиреотоксикоза, а также значительно уменьшить риск постхирургических осложнений. Кроме того, докладчик считает целесообразным использование во время операции увеличительных очков, а также нейромониторинг с полной визуализацией возвратного нерва.

Проф. *Claudio Marcocci* (Universita di Pisa, Italy) сообщил о применении глюкокортикостероидной (ГК) терапии при ТАО. При пероральном приеме ГК:

- Начальная доза (преднизолон) – 1 мг/кг веса/день
 - 50–100 мг/день
- Длительность лечения – 10–24 недели
- Суммарная доза – 2–6 г.

Внутривенная (в/в) пульс терапия ГК используется в различных режимах, курсовой дозе, интервалах между курсами и продолжительности лечения и нет доказательств о преимуществе любой из схем. Рандомизированные клинические исследования показали, что в/в путь более эффективен и лучше переносится, чем пероральный путь. Положительный эффект наблюдается в 80% случаев, с низкой частотой стероидного Кушинга. *Claudio Marcocci* представил следующие схемы в/в пульс терапия ГК:

- 500–1000 мг/день метилпреднизолона, 2–3 курса в течение 1 недели, с последующим приемом per os по 40–50 мг/день.
- 500–1000 мг метилпреднизолона однократно в течение 4–6 недель, с последующим снижением дозы в течение 6–8 недель (12 сеансов)
- Средняя продолжительность лечения – 6–14 недель
- Общая доза не более 8 г.

На сегодняшний день в/в пульс терапия ГК является методом выбора в активную стадию ТАО. До начала лечения высокими дозами в/в ГК, следует уточнить наличие патологии печени, язвенной болезни, сахарного диабета, мочевой инфекции, глаукомы. Лечение должно быть обосновано, т.к. 20–40% пациентов не отвечают на терапию ГК по причине неправильной оценки активности ТАО. При наличии оптической нейропатии предпочтение отдается в/в пульс терапии, при диплопии – оральным ГК. ГК можно использовать как монотерапию, или совместно с лучевой терапией на область орбит. Комбинированный режим более эффективен, чем любая монотерапия. ГК эффективны только в активную стадию ТАО. Локальный путь введения ГК может быть рассмотрен только у больных с абсолютными противопоказаниями к системному использованию ГК.

В докладе доктора медицины *Christian von Briel* (Швейцария) шла дискуссия о проблеме подбора адекватной дозы и спорной роли лучевой терапии при ТАО. Докладчик выделил 2 основных эффекта облучения: антипролиферативный (более 10 Гр) и противовоспалительный (менее 10 Гр). Были представлены различные режимы облучения, где стандартом является 10 × 2 Гр 5 раз в неделю. Из побочных эффектов облучения орбит выделены следующие: ретинопатия (риск значительно увеличивается при дозе более 50 Гр), катаракта (более 6 Гр), зависит от возраста пациента, наличия сахарного диабета.

В секции “о новом в иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии ТАО” проф. *Rebecca S. Bahn* (Mayo Clinic, USA) рассказала о новых подходах к лечению ТАО, которые стали возможны после изменения представлений о патогенезе заболевания. В качестве специфического лечения рассматриваются моноклональные антитела к цитокинам и хемокинам, такие как блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО-α) – infliximab, adalimumab или etanercept, а также ингибитор рецептора ИЛ-1 – anakinra. Эти препараты подавляют созревание В-лимфоцитов на ранней стадии. В настоящее время для лечения ТАО доступен препарат rituximab (RTX) - синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающее специфич-

ностью к CD20+ антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. (*В нашей стране данный препарат применяется в области онкологии*). Предполагается, что он действует через индукцию апоптоза В-клеток и комплемент-опосредованной, антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Другими перспективными средствами могут стать блокаторы PPAR- γ – стимулятора адипогенеза и экспрессии рТТГ в орбитальных преадипоцитах.

Более подробно проблему применения моноклональных антител, направленных к различным антигенам, экспрессируемым на иммунных клетках и вовлеченных на разных уровнях в аутоиммунные реакции, осветил *Mario Salvi (University of Milan, Italy)*. Связывание RTX с антигеном CD20 блокирует активацию и дифференциацию В-клеток, поэтому лечение RTX приводит к специфической элиминации В-клеток без воздействия на регенерацию В-клеток из стволовых клеток и продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками. Пациенты (7 жен., и 2 муж.) после введения RTX (1000 мг в/в дважды с 2-недельным интервалом) обследовались ежемесячно в течение 12 месяцев. У всех пациентов отмечено уменьшение периферических В-лимфоци-

тов, которое сохранялось в течение 4-5 месяцев. RTX хорошо переносился, без особых побочных эффектов. Антитела к рТТГ существенно не изменились и не коррелировали с уменьшением CD20+. CAS и степень инфильтрации (NOSPECS класс 2) значительно уменьшились. Не было отмечено рецидивов активной ТАО ни у одного пациента, леченного RTX. Механизм действия RTX при ТАО до конца не изучен. Он может действовать как истинный иммуносупрессор, выключая реакции, вызывающие активную фазу ТАО, возможно, изменяя уровень цитокинов в орбите. У одного пациента было выполнено цитологическое исследование орбит после лечения RTX. Было отмечено отсутствие лимфоидной инфильтрации в орбите, но не в щитовидной железе. Можно предложить, что RTX вызывает уменьшение орбитальных В и Т лимфоцитов у больных с активной ЭО, не воздействуя на интратиреоидную лимфоидную инфильтрацию.

В секции, посвященной **хирургическому лечению ТАО**, обсуждались показания к проведению декомпрессии орбит, возможным осложнениям и их коррекции, особенно послеоперационного косоглазия и диплопии, которые резко осложняют качество жизни пациента.