Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд

Проф. Н.А. ПЕТУНИНА, к.м.н. Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН*

Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches

N.A. PETUNINA, L.V. TRUKHINA, N.S. MARTIROSYAN

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП). ЭОП — гетерогенное аутоиммунное заболевание глаз, которое чаще всего ассоциировано с болезнью Грейвса, но также встречается при хроническом аутоиммунном тиреоидите и в отсутствие дисфункции щитовидной железы. Хотя патогенез ЭОП остается не до конца ясным, несомненной является ее аутоиммунная природа с участием сенсибилизированных Т-лимфоцитов и аутоантител к тканям орбиты. Понимание механизмов развития ЭОП привело к появлению новых групп препаратов, действующих селективно на различные звенья патогенеза. Управление ЭОП остается сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, орбитопатия Грейвса, экзофтальм, ритуксимаб.

The issues pertaining to etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of endocrine ophthalmopathy (EOP) are discussed. EOP is a heterogeneous autoimmune eye disease most frequently associated with Graves' disease even though it is just as well encountered both in the patients presenting with chronic autoimmune thyroiditis and in the absence of thyroid dysfunction. Although pathogenesis of EOP remains to be elucidated its autoimmune nature with the involvement of sensitized T-lymphocytes and autoantibodies against orbital tissues leaves no doubt. The understanding of mechanisms underlying the development of EOP gave impetus to the creation of new groups of medicines selectively acting on various pathogenic processes associated with this disease. The management of EOP remains a challenging problem requiring a multi-disciplinary approach for its solution.

Key words: endocrine ophthalmopathy, Graves' orbitopathy, exophthalmus, rituximab.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — хроническое аутоиммунное опасное для зрения заболевание глаз, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц с последующим развитием фиброза. ЭОП в зарубежной литературе упоминается как офтальмопатия или орбитопатия Грейвса, тиреоид-ассоциированная офтальмопатия или тиреоидное заболевание глаз. В 90% случаев заболевание сочетается с болезнью Грейвса (БГ), в 5% — с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и в 5% развивается в отсутствие дисфункции щитовидной железы — ЩЖ (эутиреоидная БГ). От 25 до 50% пациентов с БГ имеют клинические проявления ЭОП на момент постановки диагноза. Считается, что применение визуализирующих методов диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография) позволяют диагностировать ЭОП у большинства больных и при отсутствии манифестных форм [1—3]. Симптомы ЭОП и гипертиреоз чаще возникают одновременно, реже ЭОП предшествует БГ или развивается через много лет после манифестации гипертиреоза [4].

Заболеваемость ЭОП составляет на 100 000 населения в год 16 случаев для женщин и 2,9 случая для мужчин [5]. Выявлено два возрастных пика заболеваемости, имеющих гендерные различия: для женщин 40—44 года и 60—64 года, а для мужчин 45—49 лет и 65—69 лет [5].

Этиология и патогенез

В настоящее время не существует единой теории патогенеза ЭОП. Тесная взаимосвязь между БГ, ЭОП и тиреоидной дермопатией может свидетельствовать о том, что все эти заболевания являются следствием одного аутоиммунного процесса, но с различными проявлениями в ЩЖ, глазах и коже [6]. БГ вызывается аутоантителами, которые связывают рецептор ТТГ (рТТГ) на эндотелиальных клетках фолликулов ЩЖ и тем самым стимулируют избыточную продукцию тиреоидных гормонов. Присутствие антител к рТТГ (АТрТТГ) у большинства пациентов с тиреоидной дермопатией и ЭОП, повышенная экспрессия рТТГ в орбитальных тканях, особенно при активной ЭОП [7], и в претибиальной клетчатке предполагает, что иммунореактивность против рТТГ лежит в основе всех этих состояний [6, 8]. Однако необязательное наличие у больных всех трех заболеваний (БГ, ЭОП и претибиальной микседемы) говорит о том, что в патогенезе каждого патологического состояния участвуют дополнительные факторы, обеспечивающие специфичность во-

© Коллектив авторов, 2012

* e-mail: narinarine@list.ru

влечения тканей в аутоиммунный процесс [8]. По мнению многих авторов [9—11], уровень АТрТТГ прямо коррелирует с клинической активностью ЭОП, определяя тяжесть и прогноз заболевания, что свидетельствует о том, что рТТГ является первичным аутоантигеном при ЭОП.

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-IR) рассматривается как еще один важный аутоантиген при ЭОП, антитела к IGF-IR стимулируют синтез орбитальными фибробластами (ОФ) интерлейкина-16 (ИЛ-16) и хемокина RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), факторов, повышающих миграцию Т-клеток [6]. Показано, что ОФ пациентов с ЭОП экспрессируют большее количество IGF-IR, чем нормальные ОФ [12].

Другими мишенями аутоиммунной реакции являются коллаген XIII, экспрессируемый на мембране ОФ, и кальсеквестрин — кальцийсвязывающий белок, расположенный в сарколемме миофибрилл [13, 14]. Под действием цитокинов на ОФ экспрессируются белки теплового шока с молекулярной массой 72 кД, антитела к которым являются свидетельством развития аутоиммунного процесса и определяются у пациентов с ЭОП [15, 16].

Ключевую роль в патогенезе ЭОП играют ОФ, функция которых нарушается вследствие аутоиммунной агрессии [17, 18]. В ответ на воздействие различных цитокинов и прямое действие Т-хелперов ОФ активируются, пролиферируют и секретируют большое количество гликозаминогликанов (ГАГ). Известно, что орбита содержит фенотипически и функционально гетерогенные субпопуляции фибробластов. ОФ, экспрессирующие поверхностно-клеточный маркер Thy-1 (Thy1+), способны к цитокининдуцированной продукции простагландина Е2 (PGE2), интерлейкина 8 (ИЛ-8) и гиалуронана [19]. Под действием трансформирующего фактора роста β (TGF-β) эти фибробласты дифференцируются в миофибробласты, участвующие в развитии воспаления, регенерации и фиброза. Другая субпопуляция ОФ не имеет этого маркера (Thy1-), и эти ОФ являются преадипоцитами, способными дифференцироваться в зрелые жировые клетки [20, 21], экспрессирующие рТТГ на своей поверхности [7, 22, 23]. Кроме того, все популяции ОФ экспрессируют CD40, ко-стимулирующий протеин, присутствующий на поверхности многих типов клеток, включая макрофаги, лимфоциты и тиреоциты [24]. Т-хелперы экспрессируют CD154 (лиганд CD40), прямо активирующий ОФ через образование связи CD40—CD154, что приводит к пролиферации ОФ и продукции большого количества интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) [6]. Активированные Т-хелперы 1-го типа на ранней стадии ЭОП продуцируют интерферон-γ (ИНФ-γ) и фактор некроза опухоли (ФНО), а макрофаги вместе с ОФ секретируют ИЛ-1. Эти цитокины стимулируют продукцию ОФ большого количества PGE2 и гидрофильного гиалуронана, которые накапливаются между интактными мышечными волокнами и в ретробульбарной клетчатке, приводя к увеличению объема этих тканей. Кроме того, они могут также стимулировать экспрессию на ОФ молекул адгезии, которые способствуют прямому взаимодействию между клетками-мишенями и воспалительными клетками [6]. Адипоциты и фибробласты продуцируют ИЛ-6, что усиливает созревание В-клеток и увеличивает продукцию АТрТТГ плазматическими клетками орбит. ОФ также вырабатывают TGF-β, который стимулирует и продукцию гиалуронана, и дифференцировку Thy1+ фибробластов в миофибробласты, участвующие в развитии фиброза, особенно на поздних стадиях болезни.

В исследованиях *in vivo* агонисты PPAR-γ стимулируют адипогенез и экспрессию рТТГ в культуре орбитальных преадипоцитов [20]. Описано развитие и прогрессирование экзофтальма после лечения агонистами PPAR-γ тиазолидиндионами [25]. Таким образом, преадипоциты могут обладать повышенной чувствительностью к PPAR-γ. Факторы, способные стимулировать адипогенез при ЭОП, включают естественно встречающиеся лиганды PPAR-γ, которыми являются проадипогенные простагландины, продуцируемые активированными Т-клетками посредством активации циклооксигеназы 2-го типа. Показано, что ТТГ может стимулировать адипогенез в мышиных эмбриональных стволовых клетках, даже в отсутствие других адипогенных факторов. Поэтому предполагается, что активация рТТГ инициирует образование новых жировых клеток [26].

Электронная микроскопия экстраокулярных мышц позволила выявить, что интактные мышечные волокна разделены аморфным скоплением гранулированной ткани, содержащей коллагеновые волокна и ГАГ, среди которых преобладает гиалурон [27]. Полианионный заряд и высокое осмотическое давление этой массы увеличивают гидрофильные свойства ткани и приводят к связыванию большого количества воды. В результате развивается отек и увеличение объема мышц.

В активную фазу заболевания определяется фокальная и диффузная инфильтрация ретробульбарной клетчатки, экстраокулярных мышц и слезных желез мононуклеарными клетками, преимущественно CD4+, а также CD8+, В-клетками, плазматическими клетками и макрофагами. На ранних стадиях болезни преобладают Т-хелперы 1-го типа, которые продуцируют ИЛ-2, ИНФ-γ и ФНО, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета. На поздних стадиях болезни доминируют Т-хелперы 2-го типа, секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 с активацией гуморального иммунитета и

продукцией аутоантител [28]. Макрофаги, фибробласты и адипоциты вырабатывают другие медиаторы воспаления, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-16 и TGF-β [29]. В неактивную фазу заболевания происходят атрофия и фиброз мышечных пучков с образованием фиброзных волокон в окружающей клетчатке.

Большинство клинических симптомов ЭОП является следствием увеличения объема мягких тканей орбиты, приводящего к увеличению давления в полости орбиты. Эти изменения обусловлены накоплением ГАГ, отеком и адипогенезом. У большей части пациентов увеличены и экстраокулярные мышцы, и ретробульбарная клетчатка. При этом у пациентов до 40 лет преимущественно вовлечена в процесс ретробульбарная клетчатка, тогда как у пациентов старше 60 лет — глазодвигательные мышцы [8]. У некоторых пациентов возникает проптоз вследствие выступания глазных яблок. Увеличение глазодвигательных мышц на верхушке орбиты при минимальном проптозе особенно повышает риск компрессии зрительного нерва.

Диплопия развивается вследствие воспаления и отека экстраокулярных мышц. Чаще всего в патологический процесс вовлекается нижняя прямая мышца. Ретракция верхнего века обусловлена повышением симпатической стимуляции мюллеровой мышцы и гиперактивацией мышцы, поднимающей верхнее веко. Ретракция верхнего века, редкое мигание, усиление испарения слез и неполное смыкание век приводят к развитию синдрома сухого глаза. Периорбитальный отек носит застойный характер и, скорее всего, обусловлен снижением венозного оттока вследствие компрессии сосудов в орбите [6].

Факторы риска

Возникновение и прогрессирование ЭОП находится под влиянием таких потенциально модифицируемых факторов риска, как курение, дисфункция ЩЖ и методы лечения тиреотоксикоза [30].

Курение — самый сильный модифицируемый фактор риска ЭОП (ОШ 7,7), и риск пропорционален количеству выкуриваемых в день сигарет [31]. У курильщиков по сравнению с некурящими людьми повышен риск тяжелой ЭОП, ее прогрессирования и рецидива, а также ослабления ответа на иммунносупрессивную терапию [30, 32]. Все пациенты с ЭОП должны быть проинформированы о риске, связанном с курением; следует настоятельно рекомендовать воздержаться от курения, поскольку оно не только способствует прогрессии ЭОП, но и снижает вероятность благоприятного ответа на лечение. Курение увеличивает риск прогрессирования офтальмопатии после радиойодтерапии и снижает эффективность орбитальной лучевой и глюкокортикоидной терапии [33].

Курение связано со многими аутоиммунными заболеваниями, что, возможно, объясняется неспецифическим подавлением Т-клеточной активации, уменьшением NK-киллеров и нарушением гуморального и клеточного звеньев иммунитета [34]. Сильная ассоциация между ЭОП и курением говорит о вовлечении дополнительных факторов, включающих прямое действие сигаретных токсинов и травму от тепла, передающегося из решетчатой пазухи через глазничную пластинку [35]. Установлено, что под воздействием экстрактов сигаретного дыма статистически значимо увеличивается продукция ГАГ орбитальными фибробластами и липогенез [35]. У курильщиков повышен уровень тиреоглобулина, что свидетельствует о деструкции фолликулов ЩЖ под воздействием тиоцианатов табачного дыма. Циркуляция в периферическом кровотоке аутоантигенов щитовидной железы может приводить к прогрессированию аутоиммунного процесса и перекрестному реагированию с тканями орбиты.

Пациенты с некомпенсированной функцией ЩЖ как с гипертиреозом, так и с гипотиреозом чаще имеют более тяжелую форму ЭОП [36].

Лечение тиреостатиками и тиреоидэктомия не влияют на течение ЭОП, тогда как лечение радиоактивным йодом связано с риском развития и прогрессирования ЭОП. Примерно у 15% пациентов после терапии ^{131}I манифестирует или прогрессирует ЭОП [37]. По мнению многих авторов [30], этот риск можно практически устранить коротким курсом пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) после радиойодтерапии и своевременным назначением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) развивающегося гипотиреоза.

Увеличение заболеваемости среди монозиготных близнецов позволило предположить, что генетические факторы также, видимо, вносят свой вклад в развитие ЭОП. Специфические генетические изменения пока не определены; тем не менее немногочисленные исследования выявили гены-кандидаты, которыми являются человеческий лейкоцитарный антиген (HLA, *6p21-3*), антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4, *2q33*), фактор некроза опухоли (TNF, *6p21-3*), интерферон-γ (12q14), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1, *19p13*) и рецептор ТТГ (TSH-R, *14q31*) [38—40].

Клиника

Естественное течение ЭОП включает активную воспалительную фазу, которая в течение 6 мес — 5 лет переходит в неактивную фиброзную фазу [41]. Клиника ЭОП многообразна, уникальна для каждого пациента и зависит от активности и тяжести процесса. Характерно развитие экзофтальма. Пациенты могут жаловаться на светобоязнь, слезотечение,

двоение, ощущение сухости и песка в глазах, дискомфорт и боль при движении глазных яблок, ощущение давления за глазами, снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия и изменение внешности.

Симптомы активной ЭОП включают проптоз, инъекцию конъюнктивы, хемоз, диплопию, изъязвление роговицы и (редко) потерю зрения вследствие компрессии оптического нерва. Неактивная фаза характеризуется стабильным экзофтальмом, ретракцией верхнего века и может сопровождаться стойким рестриктивным косоглазием [40]. ЭОП обычно бывает двусторонней, но в 10% случаев — односторонняя, при этом при визуализации орбит чаще обнаруживается ассиметричное билатеральное поражение [42].

Приблизительно у 3—5% больных ЭОП протекает тяжело, с угрозой потери зрения и интенсивной болью, воспалением, изъязвлением роговицы или компрессионной оптической невропатией [3]. У 13% пациентов с тяжелой ЭОП диагностируется тиреоидная дермопатия (претибиальная микседема) — узловое или диффузное утолщение претибиальной кожи. При этом субклиническое поражение кожи других участков тела встречается намного чаще [43].

Классификация

На сегодняшний день единой классификации ЭОП не существует. В отечественной практике используют классификацию А.Ф. Бровкиной, выделяющей три формы заболевания [44], и В.Г. Баранова [45], различающего три стадии процесса в зависимости от степени экзофтальма.

Для оценки тяжести течения ЭОП за рубежом часто используется классификация NOSPECS (**N**o symptoms or signs, **O**nly signs, **S**oft tissue symptoms and signs, **P**roptosis, **E**xtraocular muscle involvement, **C**orneal involvement and **S**ight loss due to optic neuropathy), предложенная S. Werner [46, 47] в 1969 г. и модифицированная в 1977 г. **(табл. 1)**. Тяжесть процесса определяется по степени функциональных и косметических дефектов, выявляемых в любой момент времени развития болезни [6]. Согласно классификации NOSPECS, тяжелыми формами ЭОП являются: класс 2, степень c; класс 3, степень b или c; класс 4, степень b или c; класс 5, все степени; класс 6, степень a. Класс 6, степени b и c рассматриваются как очень тяжелые формы ЭОП.

Активность заболевания подразумевает присутствие острого воспалительного процесса и, таким образом, отражает потенциальную обратимость заболевания. Шкала клинической активности CAS

Таблица 1. **Классификация ЭОП NOSPECS (S. Werner)**

Класс	Степень	Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие патологических изменений со стороны глаз
1 (O)		Единичные симптомы
2 (S)		Изменения мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюктивы)
	0	отсутствуют
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
3 (P)		Экзофтальм
	0	отсутствует (менее 23 мм)
	a	незначительно выражен (23—24 мм)
	b	умеренно выражен (25—27 мм)
	c	резко выражен (28 мм и более)
4 (E)		Поражение мышц орбиты
	0	отсутствует
	a	ограничение взора
	b	ограничение движения глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)		Поражение роговицы
	0	отсутствует
	a	сухость
	b	изъязвление
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 (S)		Потеря зрения (поражение зрительного нерва)
	0	острота зрения более 0,67
	a	острота зрения 0,67—0,33
	b	острота зрения 0,33—0,1
	c	острота зрения менее 0,1

Таблица 2. **Шкала клинической активности (CAS) по M. Mourits, 1997**

Боль	Спонтанная	1
	При попытке посмотреть вверх, в стороны или вниз	1
Покраснение	Век	1
	Конъюнктивы	1
Отечность	Век	1
	Хемоз	1
	Карункулы	1

позволяет количественно оценить воспалительные изменения мягких тканей и имеет прогностическую ценность для оценки исходов лечения [48] **(табл. 2)**. Десятибалльная шкала основана на определении классических признаков воспаления: боль (2 балла), гиперемия (2), отек (4), нарушение функции (2). Европейская группа по изучению офтальмопатии EUGOGO в 2008 г. для определения тяжести состояния и тактики лечения предложила свою классификацию ЭОП **(табл. 3)** [30].

Определение тяжести и активности ЭОП важны для выбора тактики лечения и оценки его эффективности. Разработан специальный опросник по качеству жизни пациентов с ЭОП — GO-QoL [49]. Опросник состоит из 16 вопросов и двух шкал: шкала оценки зрительных функций (8 вопросов относительно степени ограничения зрительных способностей и диплопии) и шкала оценки внешнего вида (8 вопросов о психологических проблемах, связанных с изменением внешности). Сумма баллов по каждой шкале представляет собой промежуточный балл; окончательный балл рассчитывается по формуле: (промежуточный балл −8)/16·100 и может составлять от 0 до 100%. Чем выше результат, тем лучше состояние пациента, что косвенно отражает активность ЭОП.

Лечение

Тактика лечения зависит от активности и тяжести ЭОП, наличия сопутствующей патологии и фазы развития процесса. Активное заболевание требует иммуносупрессивной терапии, а функциональные и косметические дефекты — хирургического лечения. Всем пациентам должно быть настоятельно рекомендовано отказаться от курения, необходима коррекция дисфункции щитовидной железы, защита роговицы препаратами искусственной слезы и мазями, ношение призматических очков при диплопии, темных очков при светобоязни [30].

Легкая ЭОП

ЭОП часто заканчивается спонтанной регрессией, поэтому при легком течении с удовлетворительным качеством жизни показана выжидательно-наблюдательная тактика [1]. При легкой ЭОП риск побочных эффектов иммуносупрессивной и радиационной терапии превосходит возможную пользу. Легкая ЭОП прогрессирует примерно в 15% случаев [30]. Курящие пациенты и больные с высокими титрами АТрТТГ имеют высокий риск прогрессии заболевания, что определяется нарастанием баллов по шкале CAS [33, 50, 51]. Лечение селеном может улучшать качество жизни, уменьшать степень вовлечения глаз и замедлять прогрессирование заболевания [52].

ЭОП средней тяжести

При умеренно тяжелой офтальмопатии нет угрозы потери зрения, но значительно снижается качество жизни, поэтому при активном течении заболевания оправданна иммуносупрессивная терапия [30]. Длительное время для лечения активной ЭОП используются ГКС. Они применяются местно (ретробульбарно и субконъюнктивально), перорально и парентерально. Пероральные ГКС эффективны у 33—63% пациентов [30, 53—57]. Местная терапия ГКС менее эффективна, чем пероральная [58], но может быть использована при противопоказаниях к пероральной или парентеральной терапии. Пульс-терапия ГКС в контролируемых исследованиях показала бóльшую эффективность (до 80%), чем пероральная терапия высокими дозами. Она лучше переносится пациентами и сопряжена с меньшим количеством побочных эффектов [59—

Таблица 3. **Классификация ЭОП EUGOGO, 2008**

Степень тяжести	Характеристика
1. ЭОП, угрожающая потерей зрения	Пациенты с оптической нейропатией и/или повреждением роговицы; требует экстренного лечения
2. ЭОП умеренной тяжести	Пациенты с ЭОП без угрозы потери зрения, у которых при существенном ухудшении качества жизни оправданно иммуносупрессивное (при активной ЭОП) или хирургическое лечение (при неактивной ЭОП). Пациенты с умеренной ЭОП имеют 1 или более из следующих признаков: ретракция века ⩾2 мм; умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм ⩾3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы; непостоянная или постоянная диплопия
3. Легкая ЭОП	Пациенты с незначительным снижением качества жизни, когда иммуносупрессивное и хирургическое лечение ЭОП не оправданно. Пациенты, имеющие 1 или более из следующих признаков: ретракция века <2 мм; незначительные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм выше нормы для пола и расы <3 мм; транзиторная диплопия или отсутствие диплопии; поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями

63]. Проведен ряд исследований по сравнению различных схем лечения ГКС [30] **(табл. 4)**. Тем не менее точная терапевтически эффективная и безопасная доза ГКС пока не определена, и не доказано преимущество какого-либо режима внутривенного введения. Учитывая возможность развития такого серьезного побочного эффекта, как острая печеночная недостаточность, суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г за 1 курс лечения [30].

При сравнении монотерапии циклоспорина с преднизолоном, первый оказался менее эффективным [56]. Однако комбинация циклоспорина с преднизолоном оказывает аддитивный эффект и рекомендуется при неэффективности монотерапии стероидами [54]. Циклоспорин используется в дозе 3—5 мг/кг/сут. По мнению A. Antonelli и соавт. [64], внутривенное введение иммуноглобулинов столь же эффективно, что и терапия ГКС, однако стоимость терапии, путь введения и риск трансмиссивных инфекций ограничивают применение этого вида лечения. Проведен ряд исследований по оценке эффективности аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид) в лечении ЭОП. В большинстве работ достоверного уменьшения активности ЭОП не выявлено, однако отмечалось значимое уменьшение выраженности проптоза [65—67].

Рентгенотерапия орбит

Терапевтическая эффективность метода связана с противовоспалительным эффектом и радиочувствительностью активированных Т-клеток и фибробластов [39]. Клинические исследования показали, что рентгенотерапия орбит столь же эффективна, что и пероральная терапия ГКС [57]. При этом комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем каждый метод в отдельности [62, 68, 69]. Стандартный протокол предполагает облучение дозой 20 Гр на орбиту, разделенное на 10 доз с перерывом в 2 нед [70]. Однако режим низких доз облучения (суммарная доза — 10 Гр) не менее эффективна, чем стандартный режим [71]. Радиотерапия орбит — хорошо переносимая процедура, сопровождающаяся ограниченным числом побочных эффектов и осложнений. Однако, хотя ее безопасность при длительном наблюдении доказана, полностью исключать канцерогенный эффект, особенно у лиц моложе 35 лет, нельзя [72]. Абсолютным противопоказанием к процедуре является ретинопатия при сахарном диабете и артериальной гипертензии; сахарный диабет без ретинопатии является относительным противопоказанием [30].

Новые подходы к терапии

В будущем не исключена возможность блокирования связывания аутоантител с рецепторами с помощью специфических моноклональных анти-рТТГ и анти-IGF-IR антител или ингибирование дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты [39]. Ингибиторы активации Т- и В-клеток могут ограничивать синтез воспалительных цитокинов и аутоантител. Обсуждается возможность применения абатацепта (рекомбинатный растворимый протеин) — блокатора ко-стимулирующего сигнала Т-клеточной активации, однако пока нет исследований по его применению при ЭОП [39]. Ритуксимаб представляет собой моноклональные антитела против CD20, экспрессируемых пре-В- и В-клетками, и уже используется в лечении таких хронических аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Он индуцирует апоптоз CD20+ клеток. При лечении ЭОП (в том числе тяжелой и стероидрезистентной) ритуксимабом были получены обнадеживающие результаты [73, 74]. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое испытание ритуксимаба для лечения ЭОП [6]. Показана эффективность ингибитора ФНО этанерцепта у пациентов с ЭОП. В процессе лечения 60% пациентов отметили улучшение и у 60% уменьшилось количество баллов по CAS. Однако почти у 30% пациентов после отмены препарата ЭОП рецидивировала [75]. Препарат инфликсимаб (моноклональные антитела против ФНО-α) успешно использовался для лечения ЭОП с угрозой потери зрения [76]. Однако перед внедрением в широкую клиническую практику эти препараты нуждаются в дальнейшем изучении в рандомизированных клинических испытаниях.

Хирургическое лечение

По мнению большинства хирургов-офтальмологов, реконструктивные операции следует выпол-

Таблица 4. **Рандомизированные клинические исследования по сравнению с внутривенным введением метилпреднизолона и пероральным применением преднизолона**

Рандомизированные группы		% ответивших			Ссылки
группа А	группа В	группа А	группа В	*p*	
В/в введение метилпреднизолона+рентгенотерапия на область орбит (*n*=41)	Преднизолон *per os* + рентгенотерапия орбит (*n*=41)	88	63	<0,02	C. Marcocci и соавт., 2001
В/в введение метилпреднизолона (*n*=35)	Преднизолон *per os* (*n*=35)	77	51	<0,01	G. Kahaly и соавт., 2005

Примечание. В/в — внутривенное.

нять у пациентов с эутиреозом и неактивной (по крайней мере, в течение 6 мес) ЭОП. Проводятся три вида оперативных вмешательств: хирургическая декомпрессия орбит, операция на глазодвигательных мышцах и пластика век. Показанием для декомпрессии орбит являются оптическая нейропатия и тяжелая кератопатия. Операции на глазодвигательных мышцах и веках, позволяющие скорректировать косоглазие и улучшить внешний вид, должны проводиться после декомпрессии орбит.

При угрозе потери зрения, обусловленной оптической нейропатией и изъязвлением роговицы, необходимо немедленное вмешательство с использованием ГКС, хирургической декомпрессии орбит или комбинация этих методов. Декомпрессия орбит не приводит к лучшим результатам, и пульс-терапия метилпреднизолоном является терапией выбора [77]. При недостаточной эффективности высоких доз внутривенных ГКС в течение 1—2 нед, развитии значимых побочных эффектов или противопоказаниях к стероидной терапии должна быть проведена срочная декомпрессия орбит [30].

Таким образом, лечение умеренной и тяжелой офтальмопатии является сложной задачей, требующей участия эндокринологов, офтальмологов, пластических хирургов и специалистов по радиационной терапии.

Цель лечения ЭОП — быстрое достижение эутиреоидного состояния и его поддержание. Необходимо также определение схемы и сроков наиболее подходящего для данного пациента метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Braverman L.E., Utiger R.D.* The thyroid: a Fundamental and clinical text. 9th ed Phylodelphia: Lippicott Williams Wilkins 2005; 474—485.
2. *Enzmann D.R., Donaldson S.S., Kriss J.P.* Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. J Comput Ass Tomogr 1979; 3: 815—819.
3. *Wiersinga W.M., Bartalena L.* Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2002; 12: 855—860.
4. *Wiersinga W.M., Smith T., van der Gaag R., Koornneef L.* Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. J Endocrinol Invest 1988; 11: 615—619.
5. *Bartley G.B.* The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Trans. Am Ophthalmol Soc 1994; 92: 477—588.
6. *Bahn R.S.* Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 2010; 362: 8: 726—738.
7. *Wakelkamp I.M., Bakker O., Baldeschi L., Wiersinga W.M., Prummel M.F.* TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. Clin Endocrinol (Oxford) 2003; 58: 280—287.
8. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Фундаментальная и клиническая тироидология: Учебное пособие. М: Медицина 2007; 441—492.
9. *Петунина Н.А.* Прогностические факторы и оптимизация методов лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004.
10. *Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., Neuhäuser M., Mann K., Lederbogen S., Heckmann C., Esser J., Morgenthaler N.G.* Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 9: 3464—3470.
11. *Gerding M.N., van der Meer J.W., Broenink M., Bakker O., Wiersinga W.M., Prummel M.F.* Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxford) 2000; 52: 267—271.
12. *Smith T.J.* The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. Autoimmunity 2003; 36: 409—415.
13. *Gopinath B., Musselman R., Adams C.L., Tani J., Beard N., Wall J.R.* Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissueantigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features. Thyroid 2006; 16: 10: 967—974.
14. *Gopinath B., Musselman R., Beard N., El-Kaissi S., Tani J., Adams C.L., Wall J.R.* Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. Clin Exp Immunol 2006; 145: 1: 56—62.
15. *Prummel M.F., van Pareren Y., Bakker O., Wiersinga W.M.* Anti-heat shock protein (hsp)72 antibodies are present in patients with Graves' disease (GD) and in smoking control subjects. Clin Exp Immunol 1997; 110: 292—295.
16. *Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S.* Enhanced induction of a 72 kDa heat shock protein in cultured retroocular fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 2: 466—470.
17. *Bahn R.S.* Clinical review 157: pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1939—1946.
18. *Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J.* Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocr Rev 2003; 24: 802—835.
19. *Khoo T.K., Coenen M.J., Schiefer A.R., Kumar S., Bahn R.S.* Evidence for enhanced Thy1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2008; 18: 12: 1291—1296.
20. *Smith T.J., Koumas L., Gagnon A., Bell A., Sempowski G.D., Phipps R.P., Sorisky A.* Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1: 385—392.
21. *Sorisky A., Pardasani D., Gagnon A., Smith T.J.* Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3428—3431.
22. *Starkey K.J., Janezic A., Jones G., Jordan N., Baker G., Ludgate M.* Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. J Mol Endocrinol 2003; 30: 369—380.
23. *Valyasevi R.W., Erickson D.Z., Harteneck D.A. et al.* Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of

functional thyrotropin receptor. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2557—2562.

24. *Grewal I.S., Flavell R.A.* The role of CD40 ligand in costimulation and T-cell activation. Immunol Rev 1996; 153: 85—106.
25. *Dorkhan M., Lantz M., Frid A., Groop L., Hallengren B.* Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. Clin Endocrinol (Oxford) 2006; 65: 35—39.
26. *Lu M., Lin R.Y.* TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. J Endocrinol 2008; 196: 159—169.
27. *Kroll A.J., Kuwabara T.* Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology, and electron microscopy. Arch Ophthalmol 1966; 76: 244—247.
28. *Aniszewski J.P., Valyasevi R.W., Bahn R.S.* Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 776—780.
29. *Kumar S., Bahn R.S.* Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 9: 4246—4250.
30. *Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C., Mourits M., Perros P., Boboridis K., Boschi A., Currò N., Daumerie C., Kahaly G.J., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marinò M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pearce S., Pinchera A., Pitz S., Salvi M., Sivelli P., Stahl M., von Arx G., Wiersinga W.M.*, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008; 158: 3: 273—285.
31. *Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Smoking and risk of Graves' disease. JAMA 1993; 269: 4: 479—482.
32. *Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R.* Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. Eye 2006; 20: 1—11.
33. *Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A., Pinchera A.* Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 2004; 27: 3: 288—294.
34. *Costenbader K.H., Karlson E.W.* Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? Lupus 2006; 15: 737—745.
35. *Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C. et al.* Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 59—64.
36. *Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P., Koornneef L., Berghout A., van der Gaag R.* Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. Arch Intern Med 1990; 150: 5: 1098—1101.
37. *Tallstedt L., Lundell G., Terring O., Wallin G., Ljunggren J.G., Blomgren H., Taube A.*, Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. New Engl J Med 1992; 326: 1733—1738.
38. *Gianoukakis A.G., Khadavi N., Smith T.J.* Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid 2008; 18: 9: 953—958.
39. *Griepentrog G.J., Garrity J.A.* Update on the medical treatment of Graves' ophthalmopathy. Int J Gen Med 2009; 2: 263—269.
40. *Naik V.M., Naik M.N., Goldberg R.A., Smith T.J., Douglas R.S.* Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. Surv Ophthalmol 2010; 55: 3: 215—226.
41. *Rundle F.F., Wilson C.W.* Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci 1945; 5: 177—194.
42. *Wiersinga W.M., Smit T., van der Gaag R., Mourits M., Koornneef L.* Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. Ophthal Res 1989; 21: 73—82.
43. *Fatourechi V.* Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 295—309.
44. *Бровкина А.Ф.* Болезни орбиты. М 1993.
45. *Баранов В.Г., Потин В.В.* Болезни щитовидной железы. Руководство по клинической эндокринологии. Л: Медицина 1977; 8: 375—377.
46. *Werner S.C.* Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Am J Ophthalmol 1977; 83: 5: 725—727.
47. *Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M., Koornneef L.* Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxford) 1997; 47: 1: 9—14.
48. *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 Ophthalmol 1989; 73: 8: 639—644.
49. *Terwee C.B., Gerding M.N., Dekker F.W., Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Development of disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QoL. Br J Ophthalmol 1998; 82: 773—779.
50. *Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Bartolomei M.P. et al.* Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. Ann Intern Med 1998; 129: 8: 632—635.
51. *Terwee C.B., Prummel M.F., Gerding M.N., Kahaly G.J., Dekker F.W., Wiersinga W.M.* Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxford) 2005; 62: 2: 145—155.
52. *Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E. et al.* Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. N Engl J Med 2011; 364: 1920—1931.
53. *Kahaly G.J., Pitz S., Muller-Forell W., Hommel G.* Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. Clin Exp Immunol 1996; 106: 197—202.
54. *Kahaly G., Schrezenmeir J., Krause U., Schwikert B., Meuer S., Muller W., Dennebaum R., Beyer J.* Ciclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. Eur J Clin Invest 1986; 16: 415—422.
55. *Kung A.W., Michon J., Tai K.S., Chan F.L.* The effect of somatostatin versus corticosteroids in the treatment of Graves' ophthalmopathy.Thyroid 1996; 6: 381—384.
56. *Prummel M.F., Mourits M.P., Berghout A., Krenning E.P., van der Gaag R., Koornneef L., Wiersinga W.M.* Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. New Engl J Med 1989; 321: 1353—1359.
57. *Prummel M.F., Mourits M.P., Blank L., Berghout L., Koornneef L., Wiersinga W.M.* Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Lancet 1993; 342: 949—954.
58. *Marcocci C., Bartalena L., Panicucci M., Marconcini C., Cartei F., Cavallacci G., Laddaga M., Campobasso G., Baschieri L., Pinchera A.* Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. Clin Endocrinol 1987; 27: 33—42.
59. *Kahaly G.J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M.* Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90: 5234—5240.
60. *Kauppinen-Makelin R., Karmi A., Leinonen E., Loyttyniemi E., Salonen O., Sane T., Setala K., Viikari J., Heufelder A., Valimaki M.* High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 316—321.

61. *Macchia P.E., Bagattini M., Lupoli G., Vitale M., Vitale G., Fenzi G.* High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 2001; 24: 152—158.
62. *Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi E., Barbesino G., Mazzi B., Bartolomei M.P., Lepri P., Cartei F., Nardi M., Pinchera A.* 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 Metabol 2001; 86: 8: 3562—3567.
63. *Tambe K., Bhargava J., Tripathi A., Gregory M., Burns J., Sampath R.* The role of intravenous methylprednisolone immunosuppression in the management of active thyroid eye disease. Orbit 2010; 29: 5: 227—231.
64. *Antonelli A., Saracino A., Alberti B., Canapicchi R., Cartei F., Lepri A. et al.* High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. Acta Endocrinol (Copenhagen) 1992; 126: 1: 13—23.
65. *Stan M.N., Garrity J.A., Bradley E.A., Woog J.J., Bahn M.M., Brennan M.D., Bryant S.C., Achenbach S.J., Bahn R.S.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 12: 4817—4824.
66. *Wémeau J.L., Caron P., Beckers A., Rohmer V., Orgiazzi J., Borson-Chazot F., Nocaudie M., Perimenis P., Bisot-Locard S., Bourdeix I., Dejager S.* Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2: 841—848.
67. *Dickinson A.J., Vaidya B., Miller M., Coulthard A., Perros P., Baister E., Andrews C.D., Hesse L., Heverhagen J.T., Heufelder A.E., Kendall-Taylor P.* Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 12: 5910—5915.
68. *Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F., Bruno-Bossio G., Lepri A., Pinchera A.* Orbital radiotheraphy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of a prospective study. J Endocrinol Invest 1991; 14: 853—860.
69. *Mirna Abboud, Asma Arabi, Ibrahim Salti, Fady Geara*. Outcome of thyroid associated ophthalmopathy treated by radiation therapy. Radiat Oncol 2011; 6: 46.
70. *Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Rocchi R., Mazzi B., Barbesino G., Pinchera A.* Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2002; 12: 245—250.
71. *Kahaly G.J., Rosler H.P., Pitz S., Hommel G.* Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 102—108.
72. *Marcocci C., Bartalena L., Rocchi R., Marinò M., Menconi F., Morabito E., Mazzi B., Mazzeo S., Sartini M.S., Nardi M., Cartei F., Cionini L., Pinchera A.* Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 8: 3561—3566.
73. *Khanna D., Chong K.K., Afifiyan N.F., Hwang C.J., Lee D.K., Garneau H.C. et al.* Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. Ophthalmology 2010; 117: 1: 133—139.
74. *Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al.* Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. Eur J Endocrinol 2007; 156: 33—40.
75. *Paridaens D., van den Bosch W.A., Krenning E.* The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. Eye 2005; 19: 1286—1289.
76. *Durrani O.M., Reuser T.Q., Murray P.I.* Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. Orbit 2005; 24: 117—119.
77. *Wakelkamp I.M., Baldeschi L., Saeed P., Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxford) 2005; 63: 3: 323—328.