

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Первый Московский Государственный Медицинский Университет  
имени И.М. Сеченова  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Виноградская Ольга Игоревна**

**ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ:  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ  
ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ**

**14.01.02 – эндокринология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Фадеев В.В.

доктор медицинских наук

Липатов Д. В.

**МОСКВА 2014**

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	стр.4
ВВЕДЕНИЕ .....	стр. 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Понятие об эндокринной офтальмопатии.....	стр. 14
1.2 Патогенез эндокринной офтальмопатии.....	стр. 15
1.3 Факторы риска эндокринной офтальмопатии.....	стр. 17
1.4 Естественное течение эндокринной офтальмопатии .....	стр. 19
1.5 Диагностика эндокринной офтальмопатии.....	стр. 19
1.6 Лечение эндокринной офтальмопатии.....	стр. 22
1.6.1 Лечение легкой эндокринной офтальмопатии.....	стр. 22
1.6.2 Лечение эндокринной офтальмопатии средней тяжести.....	стр. 23
1.6.3 Механизм действия глюкокортикоидов.....	стр. 23
1.6.4 Глюкокортикоиды в лечении эндокринной офтальмопатии.....	стр. 27
1.6.5 Безопасность терапии глюкокортикоидами.....	стр. 31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	стр. 38
2.2. Методы исследования.....	стр.38
2.2.1 Оценка активности эндокринной офтальмопатии.....	стр. 38
2.2.2 Оценка тяжести эндокринной офтальмопатии.....	стр. 39
2.2.3 Определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (св. Т3, св. Т4), антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).....	стр. 40
2.2.4 Офтальмологическое обследование.....	стр. 40
2.2.5 – 2.2.7 Методы контроля безопасности терапии.....	стр. 41
2.2.8 Оценка эффективности терапии.....	стр. 41
2.2.9 Оценка безопасности терапии.....	стр. 41
2.2.10 Статистическая обработка данных.....	стр. 41
2.3 Дизайн исследования.....	стр.42

2.3.1	Схема пульс-терапии метилпреднизолоном.....	стр. 43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И АКТИВНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ		
3.1	Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	стр. 44
3.2	Динамика показателей эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в обеих группах и их сравнение внутри групп и между группами.....	стр. 48
3.2.1	Оценка динамики показателей активности ЭОП.....	стр. 48
3.2.2	Оценка динамики показателей тяжести ЭОП.....	стр. 53
3.3	Динамика показателей безопасности на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и после ее окончания в двух группах и их сравнение внутри групп и между группами.....	стр.63
3.3.1	Сравнение систолического и диастолического артериального давления.....	стр. 63
3.3.2	Сравнение динамики массы тела.....	стр. 67
3.3.3	Сравнение биохимических параметров сыворотки крови.....	стр.68
3.4	Оценка экономической составляющей двух режимов пульс-терапии.....	стр. 78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		стр. 81
ВЫВОДЫ.....		стр. 88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		стр. 89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		стр. 90

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АИГ	– аутоиммунный гепатит
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ-рТТГ	– антитела к рецептору тиреотропного гормона
БГ	– болезнь Грейвса
ВГД	– внутриглазное давление
γ-ГТ	– γ-глутамилтрансфераза
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГАГ	– гликозаминогликаны
ГГН ось	– гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГК	– глюкокортикоиды
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ	– интерлейкины
КЖСЗ	– качество жизни, связанное с состоянием здоровья
КТ	– компьютерная томография
МП	– метилпреднизолон
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОИТиР	– отделение интенсивной терапии и реанимации
ОН	– оптическая нейропатия
рИФР-1	– рецептор инсулиноподобного фактора роста-1
рТТГ	– рецептор тиреотропного гормона

САД	– систолическое артериальное давление
св.Т3	– свободный трийодтиронин
св.Т4	– свободный тироксин
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭОМ	– экстраокулярные мышцы
ЭОП	– эндокринная офтальмопатия
CAS	– шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии
ЕТА	– Европейская Тиреологическая Ассоциация
EUGOGO	– Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии
HU	– единицы Хаунсфилда
ITEDS/VISA	– классификация тяжести эндокринной офтальмопатии
LEMO	– классификация тяжести эндокринной офтальмопатии
LKM	– антитела к микросомам печени и почек
NF-κB	– нуклеарный фактор транскрипции
NOSPECS	– классификация тяжести эндокринной офтальмопатии
sICAM-1	– растворимая форма молекулы межклеточной адгезии -1

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования.** Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) (орбитопатия Грейвса) является прогрессирующим заболеванием мягких тканей орбиты, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки, развивающееся при болезни Грейвса (БГ) [2]. При помощи современных методов диагностики офтальмопатия может быть выявлена практически у всех пациентов с болезнью Грейвса. Распространенность заболевания, по данным Bartley G., составляет 16:100000 для женщин и 2,9:100000 для мужчин [14]. ЭОП может развиваться до манифестации тиреотоксикоза, сопутствовать ему или возникать через несколько лет после манифестации патологии щитовидной железы [67].

Несмотря на исследования последних десятилетий, ЭОП остается наименее изученным проявлением болезни Грейвса, что и определяет отсутствие единых подходов к классификации, диагностике и лечению этого заболевания. В настоящее время существует несколько шкал для оценки выраженности ЭОП, среди которых наиболее широко известны NOSPECS, CAS, ITEDS/VISA, LEMO; в России широко используется шкала, предложенная Бровкиной А.Ф. Однако, несмотря на их многообразие, всем шкалам присуща некоторая степень субъективизма, что затрудняет оценку активности и тяжести заболевания. Более того, до сих пор не существует единых критериев эффективности проводимой терапии при ЭОП.

В большинстве случаев ЭОП имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии, однако в 2-3% случаев в связи с ухудшением или полной потерей зрения может привести к инвалидизации. Как правило, болезнь поражает лиц трудоспособного возраста (35-60 лет), значительно ухудшая качество жизни, при этом пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни [37]. Это имеет не только медицинское, но и социальное значение, поэтому своевременное лечение офтальмопатии должно занимать одно из ведущих мест при ведении пациентов с БГ.

По современным представлениям и клиническим рекомендациям, вышедшим как в нашей стране, так и за рубежом, пульс-терапия метилпреднизолоном является методом выбора в лечении активной эндокринной офтальмопатии умеренной тяжести и тяжелого течения. В неактивной фазе ЭОП при выраженных остаточных явлениях проводится хирургическое вмешательство [8].

Патофизиологическим обоснованием для применения высоких доз глюкокортикоидов (ГК) является их способность активно взаимодействовать с системой иммунитета и подавлять воспалительные реакции. Механизм их действия заключается в связывании с цитоплазматическими ГК-рецепторами, которые в свою очередь взаимодействуют с нуклеарными факторами транскрипции (NF- $\kappa$ B). Последние являются природными регуляторами нескольких генов, которые принимают участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. [44]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказано, что именно внутривенное введение ГК у пациентов с активной ЭОП обладает более выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и значительно превосходит по эффективности пероральные ГК [65]. Препаратом выбора является 6-метилпреднизолон, обладающий минимальной минералкортикоидной и мощной противовоспалительной активностью, и, в отличие от других ГК, сбалансированными геномными и негеномными эффектами. Тем не менее, при одинаковой степени тяжести активной ЭОП одни авторы назначают глюкокортикоиды перорально, другие – ретробульбарно, третьи применяют пульс-терапию (Marcocci С., 2001; Abalkhail С.S., 2003, Ebner R., 2004, Бровкина А.Ф., 2004).

Как показал опрос членов Европейской тиреологической ассоциации (ЕТА) [41], в странах Европы под пульс-терапией чаще всего подразумевается введение метилпреднизолона 1 раз в неделю. Однако, как показывают наши наблюдения, в России и странах СНГ более распространенной является пульс-терапия с введением метилпреднизолона ежедневно или через день. Существует и

«смешанная» схема: сначала метилпреднизолон вводится ежедневно в течение нескольких дней, а затем 1 раз в неделю. Все это говорит о том, что до сих пор остаются вопросы в отношении используемых схем пульс-терапии, доз метилпреднизолона, целесообразности приема таблетированного преднизолона после окончания пульс-терапии.

До настоящего времени было проведено только два исследования по сравнению различных доз и схем введения метилпреднизолона при пульс-терапии. В одном из них сравнивалась пульс-терапия фиксированными дозами ГК и расчетными дозами (на кг массы тела). Оба режима сопровождались высокой эффективностью – 92% и 100%, соответственно, однако в случае режима фиксированных доз частота рецидивов была меньше (43% vs 63%, соответственно) [58]. Второе исследование заключалось в сравнении трех разных кумулятивных доз ГК. Установлено, что в большинстве случаев целесообразно использовать кумулятивную дозу метилпреднизолона равную 4,98 гр., тогда как в случаях тяжелой ЭОП оправдано назначение более высоких доз - 7,47 гр. [9]. Таким образом, на сегодняшний день сравнение разных режимов пульс-терапии с одинаковой кумулятивной дозой ГК не проводилось.

Кроме того, не утихают и дискуссии вокруг безопасной дозы метилпреднизолона. Согласно последнему консенсусу EUGOGO, суммарная доза метилпреднизолона, не превышающая 8 грамм, считается практически безопасной. Наиболее частые побочные эффекты пульс-терапии, как правило, не представляют угрозы для жизни пациента и являются обратимыми [8]. Тем не менее, на сегодняшний день в литературе описано 12 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии ГК, проводившейся по поводу ЭОП, 5 из них закончились летальной печеночной недостаточностью. Предположительно, у части пациентов при определенных обстоятельствах ГК могут оказывать прямое дозозависимое повреждающее действие на гепатоциты [20] или способствовать активации ранее недиагностированного вирусного гепатита. Marino M. с соавторами установил, что острое поражение печени развивается в 0,8% случаев применения пульс-терапии ГК при ЭОП и в 0,3% случаев заканчивается летально. Kahaly G.



указывает на 6,5% вероятность развития осложнений на фоне пульс-терапии ГК и на 0,6% вероятность летального исхода [65]. Однако точный риск поражения печени остается неизвестным, особенно при бессимптомном нефатальном поражении, т.к. незначительное число пациентов подвергается обследованию после завершения пульс-терапии.

Что касается эффективности пульс-терапии, то в 30-40% случаев консервативное лечение ЭОП оказывается недостаточно эффективным [65]: сохраняется косоглазие, двоение, экзофтальм. А ведь именно эти симптомы нарушают привычный уклад жизни и ограничивают выполнение профессиональной деятельности. Terwee С. с соавторами [60] показала, что при ЭОП качество жизни, связанное с состоянием здоровья (КЖСЗ), оказывается значительно ниже, чем при сахарном диабете, эмфиземе легких и сердечной недостаточности, и сопоставимо с таковой при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

Таким образом, несмотря на многолетнюю историю изучения использования пульс-терапии при ЭОП, остаются вопросы в отношении того, какая же схема является наиболее эффективной и безопасной, с минимальной вероятностью рецидивов.

**Целью настоящего исследования** является сравнительный анализ различных схем пульс-терапии метилпреднизолоном с позиции их эффективности и безопасности у пациентов с активной формой эндокринной офтальмопатии средней тяжести.

Для реализации указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Проспективная (на протяжении 1 года) оценка динамики показателей активности и тяжести эндокринной офтальмопатии в группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно в течение 5 дней (кумулятивная доза 5 гр.), и в группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю на протяжении 5 недель (кумулятивная доза 5 гр.).

2. Сравнить показатели эффективности двух режимов пульс-терапии.
3. Оценить риск развития и тяжесть побочных эффектов двух режимов пульс-терапии.
4. Оценить стоимость двух режимов пульс-терапии, включая период госпитализации и последующего наблюдения в течение 1 года.
5. Предложить оптимальную схему пульс-терапии метилпреднизолоном при активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести.

### **Научная новизна**

Впервые проведено сравнение двух режимов пульс-терапии метилпреднизолоном с одинаковой кумулятивной дозой у пациентов с ЭОП. Подтверждена необходимость тщательного наблюдения за пациентами не только в период проведения пульс-терапии, но и после ее окончания. Показана обратимость возникающих побочных эффектов пульс-терапии. Было установлено, что пульс-терапия метилпреднизолоном при ЭОП при ежедневном режиме введения в течение 5 дней и при еженедельном введении в течение 5 недель одинаково эффективны в отношении снижения активности офтальмопатии, уменьшения воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит, уменьшения выраженности экзофтальма. Выявлено, что оба режима пульс-терапии приводят к уменьшению степени двоения, однако в обеих группах к окончанию периода наблюдения (к 52 неделе) степень диплопии возвращается к исходным значениям. Также было выявлено, что пульс-терапия метилпреднизолоном 1 раз в неделю является более безопасной, чем режим ежедневного введения.

Таким образом, при одинаковой эффективности обоих режимов пульс-терапии, схема с введением метилпреднизолона 1 раз в неделю показала себя более безопасной, что позволяет проводить ее амбулаторно без финансовых затрат на стационарное лечение, как в случае ежедневного режима пульс-терапии.

### **Практическая значимость**

На основании результатов проведенной работы было предложено уменьшить частоту использования в клинической практике ежедневной схемы пульс-терапии в пользу еженедельной схемы в большинстве случаев ЭОП. Это предложение продиктовано тем, что еженедельное введение метилпреднизолона показало себя более безопасным, чем ежедневное введение препарата. При этом эффективность обоих режимов оказалась одинаковой, поэтому переход на еженедельное введение метилпреднизолона будет сопровождаться меньшей частотой побочных эффектов без потери эффективности. Более того, это позволит сократить расходы на ведение таких пациентов, поскольку в этом случае нет необходимости в госпитализации. С учетом меньшего риска развития побочных эффектов, меньше средств будет затрачено и на их коррекцию.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное, так и еженедельное введение метилпреднизолона в равной степени уменьшает выраженность воспалительных изменений мягких тканей орбит, активность офтальмопатии, выраженность экзофтальма.
2. Как ежедневное введение метилпреднизолона, так и его еженедельное введение сопровождается снижением степени диплопии.
3. Лечение активной офтальмопатии средней тяжести ежедневным введением метилпреднизолона сопровождается большим число рецидивов.
4. Пульс-терапия метилпреднизолоном в ежедневном режиме сопровождается большим числом побочных эффектов, в том числе и более тяжелыми.
5. Пульс-терапия в еженедельном режиме, проводимая в амбулаторно-поликлиническом звене, дешевле пульс-терапии ежедневного режима, проводимая в стационаре.
6. При активной ЭОП средней тяжести в качестве стартовой терапии показано еженедельное введение метилпреднизолона.

### **Апробация работы**

Результаты работы были представлены на научно-практических конференциях: международном симпозиуме по проблемам орбитопатии Грейвса (International symposium on Graves' orbitopathy, Амстердам, Нидерланды ) в 2009 году, на конференции «Advances in ophthalmology» (Москва) в том же 2009 году, где была награждена за лучший постерный доклад и высокий уровень научных исследований; на V Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии-2010» в рамках IX съезда офтальмологов России (Москва) в 2010 году, 35 съезде Европейской Тиреоидологической Ассоциации (35<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Thyroid Association, Краков, Польша) в 2011 году, на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва) в 2012 году.

### **Реализация результатов работы**

Описанные методы лечения были внедрены в работу клиники эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоял в обследовании пациентов, наблюдении за пациентами как в период проведения пульс-терапии, так и после ее завершения (на протяжении года), а также в статистическом анализе полученных данных.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, все из них в изданиях, рекомендованных ВАК:

- 1) Виноградская О.И., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия: современные представления // Офтальмология. – 2009. – № 2(6). – С. 5-10.
- 2) Виноградская О.И., Кочетков П.А., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия – междисциплинарный подход // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 4(6). – С. 46-51.

- 3) Виноградская О.И., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – № 3(8). – С. 52-58.
- 4) Виноградская О.И., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – № 4(8). – С. 47-52.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 96 страницах (включая 16 таблиц и 32 рисунка) и состоит из введения, обзора литературы, раздела собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Понятие об эндокринной офтальмопатии

Впервые описание изменений со стороны глаз при заболевании щитовидной железы сделал Parry С.Н. в 1786 году. Несколько позднее похожие описания были опубликованы в работах Graves R. (в 1835 г.) и Basedow С. (1840 г.) А в 1945 году Rundle F. и Wilson С. ввели в практику термин «эндокринная офтальмопатия», который остается наиболее употребляемым термином на территории Российской Федерации и странах СНГ, в то время как в Европе наиболее часто используется термин «орбитопатия Грейвса».

В литературе продолжается дискуссия о роли патологии щитовидной железы в развитии ЭОП. По разным данным у 30-92% пациентов с болезнью Грейвса развиваются изменения со стороны глаз. Такой разброс данных обусловлен чувствительностью используемых методов диагностики, различными диагностическими критериями, включением пациентов с явными изменениями или только с жалобами на слезотечение, дискомфорт, светобоязнь. При помощи современных методов визуализации орбиты ЭОП может быть выявлена практически у всех пациентов с болезнью Грейвса. Клинические проявления ЭОП могут возникать не только на фоне тиреотоксикоза. Так, по данным Bartley G. [14, 15], среди 120 пациентов с ЭОП у 90% определялся тиреотоксикоз, у 0,8% — гипотиреоз, у 3,3% — признаки аутоиммунного тиреоидита, а у 5,8% — патологии щитовидной железы выявлено не было. По данным литературы, так называемая эутиреодная эндокринная офтальмопатия встречается в 5-10% случаев [16].

Эндокринная офтальмопатия может развиваться до манифестации тиреотоксикоза, сопутствовать ему или возникать несколько лет спустя. Группа ученых во главе с профессором Wiersinga W. показала, что примерно у 40% пациентов офтальмопатия развивается одновременно с манифестацией болезни Грейвса, у остальных - в равной степени до или после манифестации тиреотоксикоза [67]. Распространенность заболевания, по данным Bartley G., составляет 16:100000 для женщин и 2,9:100000 для мужчин [14]. В большинстве

случаев ЭОП имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии, но в отдельных случаях прогрессирует вплоть до угрозы потери зрения.

## 1.2 Патогенез эндокринной офтальмопатии

Многочисленные синонимы ЭОП (орбитопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия, тиреоид-ассоциированная офтальмопатия) отражают многоликость её клинических проявлений и недостаточную ясность патогенеза. С момента первого описания изменений со стороны глаз при тиреотоксикозе было предложено более 30 гипотез патогенеза ЭОП, высказывались мнения и о расслаблении мышц и о венозном стазе в орбите (M.Cooper, 1849), и о гиперстимуляции симпатической нервной системы (N.Bernard, 1852). В 60-70е года XX века основное место заняла теория об аутоиммунных механизмах, в основу которой легли гистопатологические изменения, обнаруженные при исследовании орбитальных тканей пациентов с ЭОП. Еще в 1886г. у больных с ЭОП была описана жировая инфильтрация тканей орбиты. А в 50-60-е годы прошлого века G.Dayton, C.Tengroth при гистологическом исследовании биоптатов экстраокулярных мышц обнаружили их жировую и клеточную инфильтрацию [2]. В 80-е годы XX века не только зарубежные исследователи (Howard C.), но и российские ученые (Бровкина А.Ф.) обнаружили в экстраокулярных мышцах лимфоцитарную и макрофагальную инфильтрацию, нейтрофилы, плазматические, гистиоцитарные клетки. Именно клеточная инфильтрация и отек экстраокулярных мышц приводят к увеличению их объема, настолько, что в поперечном размере брюшко прямых мышц глаза может достигать 10-12 мм, что играет немаловажную роль в формировании экзофтальма [1].

С 90-х годов основную роль в развитии ЭОП отводят антиген-специфическим механизмам с инфильтрацией тканей орбиты иммунокомпетентными клетками, преимущественно Т-лимфоцитами [50]. Суть гипотезы заключается в том, что аутореактивные Т-лимфоциты, распознавая рецептор тиреотропного гормона (рТТГ), экспрессирующийся на уровне м-РНК в

ретробульбарной жировой и соединительной ткани у пациентов с ЭОП, также как и В-лимфоциты высвобождают цитокины, которые в свою очередь, индуцируют экспрессию комплекса гистосовместимости II класса и теплошоковых протеинов, играющих роль в антигенном распознавании и внутриклеточной адгезии молекул, способствующих скоплению лейкоцитов, миграции их в очаг воспаления [18, 19]. При анализе Т-лимфоцитов McLachlan S. [44] и Forster G. [23] обнаружили, что в тканях орбиты присутствуют не только Th1-лимфоциты, высвобождающие интерлейкин-2, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли, но и Th2-лимфоциты, которые высвобождают такие цитокины, как интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-10. Parra A. с соавторами обнаружили преобладание субпопуляции Th1-лимфоцитов в фазу выраженной активности ЭОП, а субпопуляции Th2-лимфоцитов - в период ремиссии заболевания [52].

В последние годы накопленные данные способствовали формированию широко принятой точки зрения о том, что фибробласты являются первичной мишенью аутоиммунной агрессии. Valyasevi R. показал, что субпопуляция орбитальных фибробластов – преадипоциты - при иммунной стимуляции дифференцируются в зрелые адипоциты [62] при этом на преадипоцитах усиливается экспрессия рТТГ, которым и отводится ключевая роль в развитии офтальмопатии. Отсюда и возникает концепция, что клетками - мишенями при ЭОП являются субпопуляции фибробластов. Исследования *in vitro* показали, что в ответ на воздействие различных цитокинов фибробласты орбиты могут продуцировать гликозаминогликаны (ГАГ) [51]. Большое количество осмотически активных полиаминных групп ГАГ приводит к избыточной гидратации ретробульбарных тканей.

Ряд исследований подтвердили гипотезу, что рТТГ при ЭОП является общим антигеном как для щитовидной железы, так и для тканей орбиты [33]. Так, Khoo D. обнаружил, что у пациентов с впервые диагностированной и нелеченной болезнью Грейвса распространенность ЭОП коррелировала с уровнем антител, стимулирующих рТТГ [32]. В другом исследовании, в которое были включены 63 пациента с болезнью Грейвса в состоянии эутиреоза, Gerding M. обнаружил



тесную прямую связь между уровнем сывороточных АТ-рТТГ и показателями шкалы клинической активности (Clinical Activity Score - CAS) [25]. Кроме того, в аутоиммунно-опосредованном воспалении при ЭОП участвуют такие белки-аутоантигены экстраокулярных мышц, как G2s, флавопротеиновая субъединица (Fp) митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы, 1D-белок, кальциквестрин [46]. В недавно проведенных работах было выдвинуто предположение об участии в патогенезе ЭОП еще одного антигена - рецептора ИФР-1, поскольку были обнаружены антитела к рИФР-1, связывающиеся с рИФР-1 на орбитальных фибробластах, что способствует продукции хемокинов, ГАГ [59].

Все вышесказанное можно описать как воспалительные изменения, характерные для активной фазы офтальмопатии, на смену которой приходит фаза фиброзирования, характеризующаяся разрастанием соединительной ткани. Однако, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние годы, ясного понимания патогенеза ЭОП до сих пор нет. Тем не менее, можно с уверенностью говорить, что морфологические изменения, наблюдаемые при ЭОП, доказывают наличие аутоиммунного воспаления в орбитальных тканях с последующими дегенеративными изменениями в них.

### **1.3 Факторы риска эндокринной офтальмопатии**

В настоящее время выделено несколько факторов риска развития и прогрессирования ЭОП. Во-первых, заболевание чаще развивается у женщин. По данным Perros P., среднее соотношение женщины/мужчины составляет 5,5:1, при этом при легкой ЭОП соотношение составляет 9,3:1, при умеренной ЭОП — 3,2:1, а при тяжелой ЭОП — 1,4:1 [54]. ЭОП протекает несколько тяжелее у мужчин и у пожилых пациентов, независимо от пола [31]. Средний возраст пациентов составляет 35-58,8 лет; пик заболеваемости приходится на 5-ю декаду жизни [37]. В последние годы достаточно интенсивно изучается значение генетической предрасположенности к развитию этого заболевания. Выдвинуто предположение, что различные гены, включая и гены HLA, могут иметь отношение к развитию

тяжелых форм ЭОП. Однако до сих пор роль наследственности в развитии офтальмопатии остается неясной [22].

Также к факторам риска ЭОП можно отнести терапию радиоактивным йодом и курение. Впервые вопрос о связи курения и ЭОП возник в 1987 г., когда появилось первое сообщение о 12 пациентах с болезнью Грейвса и ЭОП, из которых 10 человек являлись курильщиками [27]. В более поздних работах было установлено, что курение повышает не только риск развития ЭОП и способствует развитию более тяжелой формы заболевания, но и повышает риск рецидива БГ после курса тиреостатической терапии [12, 11].

Если курение как фактор риска ЭОП в литературе практически не оспаривается, то роль терапии  $^{131}\text{I}$  в возникновении и прогрессировании ЭОП обсуждается. В настоящее время многочисленные исследования показали, что ни тиреостатическая терапия [10], ни тиреоидэктомия не оказывают значимого влияния на течение офтальмопатии [39, 46], тогда как терапия  $^{131}\text{I}$  может способствовать прогрессированию заболевания примерно у 15-20% пациентов. В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании Bartalena L. показал, что из 150 пациентов, получивших терапию  $^{131}\text{I}$ , у 23 пациентов (15%) произошло утяжеление ЭОП, которое оказалось транзиторным у 15 человек, стойким - у 8 пациентов [12]. Предотвратить ухудшение офтальмопатии можно при помощи преднизолона, назначаемого в течение 2-3 месяцев после проведенной терапии  $^{131}\text{I}$ . В консенсусе EUGOGO от 2007 года указывается на необходимость назначения преднизолона после терапии  $^{131}\text{I}$  при активной ЭОП (в дозе 0,3-0,5 мг/кг/сут ежедневно) в стартовой дозе в течение 1-3 дней с постепенным снижением дозы в течение 2 месяцев и последующей отменой препарата [8]. Тем не менее, результаты последних исследований, доложенных Bartalena L. в 2009 году на международном симпозиуме по орбитопатии Грейвса, показывают, что преднизолон в меньшей дозе (0,2 мг/кг/сут) обладает схожим действием в отношении предотвращения прогрессирования офтальмопатии, как и ранее заявленные дозы (0,3-0,5 мг/кг/сут) [34]. Однако, дискуссия в отношении выбора способа введения ГК для предотвращения ухудшения офтальмопатии

после терапии радиоактивным йодом продолжается. Так, результаты исследования, проведенного Salvi M. с соавторами, свидетельствуют о том, что профилактическое назначение пероральных ГК не предотвращает прогрессирования ЭОП, в отличие от профилактического внутривенного введения ГК [63].

#### **1.4 Естественное течение эндокринной офтальмопатии**

В своем развитии ЭОП проходит несколько фаз: манифестацию, характеризующуюся появлением и прогрессированием симптомов, сменяющую ее фазу «плато», которая в свою очередь переходит в фазу постепенной регрессии симптомов. Rundle F. показал, что при естественном течении достаточно часто происходит самопроизвольное разрешение, которое редко бывает полным [56]. При оценке течения ЭОП необходимо четко понимать разницу между активностью и тяжестью заболевания, поскольку иммуносупрессивная терапия эффективна только в случае активной фазы, кроме того именно в эту стадию, поиск признаков поражения роговицы и оптической нейропатии должен быть проведен самым тщательным образом. Активная ЭОП соответствует стадии манифестации или прогрессивного ухудшения ранее имеющих проявлений ЭОП. В противоположность этому, при неактивной, или «выгоревшей» фазе, процесс остается стабильным, несмотря на то, что пациент продолжает предъявлять серьезные жалобы. Perros P., наблюдая в течение 1 года за 59 пациентами с легкой формой ЭОП, у которых поддерживалось эутиреоидное состояние выявил, что выраженное самопроизвольное улучшение со стороны глаз происходит в 22% случаев, незначительное улучшение в 42,4%, в 13,5%- прогрессирование заболевания, у остальных (13,5%)- изменений выявлено не было [53].

#### **1.5 Диагностика эндокринной офтальмопатии**

Для оценки выраженности воспалительных изменений в орбите в качестве суррогатных маркеров используют классические признаки воспаления: чувство

«песка», светобоязнь, слезотечение, орбитальную боль, которая может возникать спонтанно или при взгляде в сторону/стороны [47]. Шкала клинической активности (CAS), разработанная в 1989 году Mourits M. с соавторами, и в последующем дополненная, до сих пор широко используется клиницистами при анализе активности воспаления (Таблица 1).

**Таблица 1. Шкала CAS для оценки интенсивности воспаления**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Спонтанная ретробульбарная болезненность</li><li>• Боль при движениях глаз</li><li>• Покраснение век</li><li>• Инъекция конъюнктивы</li><li>• Воспалительный отек век</li><li>• Хемоз</li><li>• Воспаление карункулы или полулунной складки</li></ul>
---

Согласно этой шкале, активность является суммарным показателем, в котором каждый симптом оценивается в один балл. Отдельно оценивается правый и левый глаз. ЭОП считается активной при наличии 3-х и более баллов. Максимально возможное количество баллов по шкале CAS - 7. Недостатком этой шкалы является некоторая степень субъективизма при оценке вышеперечисленных показателей, что затрудняет воспроизведение полученных результатов при повторных обследованиях или при обследовании пациента другим врачом.

Необходимо подчеркнуть, что на протяжении последних 15 лет ведется интенсивный поиск маркеров активности процесса. С этой целью одни исследователи предлагают использовать уровень гликозаминогликанов сыворотки крови и мочи; другие – цитокины (IL-6, IL-6R, TNF $\alpha$  RI, TNF $\alpha$  RII, IL-1RA, sIL-2R, sCD30); третьи - визуализирующие методы: эхографию орбит, МРТ с T2-режимом, сцинтиграфию с октреотидом или галлием [65]. В исследовании De Bellis A. показано, что уровень sICAM-1 (растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1) при активной стадии ЭОП коррелирует с высокими значениями CAS [17]. В настоящее время обсуждается еще один маркер – уровень

антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Чем он выше, тем выше не только риск развития ЭОП, но и риск ее прогрессирования вплоть до тяжелых форм [21].

При оценке ЭОП трудность заключается не только в определении активности офтальмопатии, но и тяжести заболевания. В настоящее время существует несколько шкал для оценки тяжести ЭОП, среди которых наиболее широко известны NOSPECS, ITEDS/VISA, LEMO; в России используется классификация Бровкиной А.Ф.. В Европе, как правило, используется классификация NOSPECS, предложенная в 1977г. Werner, и модифицированная в дальнейшем [4].

В 2007 году с целью облегчения выбора тактики ведения пациентов с ЭОП Европейской группой по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) была представлена классификация ЭОП [8]:

1. ЭОП тяжелого течения - угрожает потерей зрения (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы).
2. ЭОП умеренной тяжести (отсутствие угрозы потери зрения и наличие 1 или более признаков: ретракция века  $\geq 2$  мм, умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм  $\geq 3$  мм от верхней границы нормы, непостоянная или постоянная диплопия).
3. ЭОП легкой тяжести (незначительное снижение качества жизни и наличие 1 или более признаков: ретракция века  $< 2$  мм, незначительные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм  $< 3$  мм от верхней границы нормы, транзиторная диплопия или отсутствие диплопии).

Офтальмологический осмотр при ЭОП включает в себя оценку остроты зрения, внутриглазного давления, периметрию, экзофтальмометрию с помощью экзофтальмометра Гертеля, осмотр переднего и заднего отрезков глаза. Ультразвуковое исследование орбит, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут использоваться для визуализации патологических изменений в ретробульбарных структурах. К достоинствам КТ относятся точная визуализация вершины орбиты, умеренная стоимость и небольшая длительность исследования. Так офтальмохирурги, при планировании

декомпрессии орбиты отдают предпочтение результатам КТ, поскольку четко визуализирует не только мягкие ткани, но и особенности костной архитектуры глазницы. Кроме того, КТ обладает большей чувствительностью, чем МРТ, в визуализации увеличенных экстраокулярных мышц (ЭОМ) [55]. В спорных ситуациях, когда не удается определить активность процесса на основании САС, можно прибегнуть к оценке плотности ретробульбарных тканей с помощью КТ. Нормальная плотность ЭОМ варьирует в диапазоне от плюс 15 до плюс 55 НУ (единиц Хаунсфилда), плотность ретробульбарной клетчатки варьирует в диапазоне от минус 110 до минус 65 НУ. Повышение плотности выше верхних нормальных значений свидетельствует о развитии фиброза [3]. Активность заболевания также можно оценить с помощью МРТ в режиме T2-взвешенного изображения: отсутствие высокого сигнала является признаком фиброза [68].

Для оценки поражения зрительного нерва используют оценку остроты зрения, полей зрения, при необходимости - компьютерную томографию сетчатки и зрительного нерва, регистрацию вызванных зрительных потенциалов, КТ/МРТ. Поиск методов диагностики, позволяющих диагностировать поражение зрительного нерва на ранней стадии, продолжается. Так, группа исследователей во главе с Лихванцевой В.Г. показала, что для выявления оптической нейропатии или мониторинга эффективности ее лечения не обязательно прибегать к КТ или МРТ орбит. Для этого могут быть использованы ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография сетчатки и диска зрительного нерва и/или флюоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ) [5].

## **1.6 Лечение эндокринной офтальмопатии**

### **1.6.1 Лечение легкой эндокринной офтальмопатии**

Чаще всего ЭОП имеет легкое течение и не требует активного лечения. Достаточно рекомендовать отказ от курения и поддерживать состояние эутиреоза. Многие исследователи рекомендуют [13] использовать препараты искусственной слезы (капли/гели), пребывание во время сна с приподнятым изголовьем, контроль внутриглазного давления, введение при выраженной ретракции век

ботулинического токсина типа А в мюллерову мышцу [61]. Пульс-терапию при лечении легкой ЭОП не используют, поскольку риск ее применения превышает пользу. Для большинства таких пациентов методом выбора является выжидательно - наблюдательная тактика. Тем не менее, некоторые исследователи совместно с Wiersinga W. допускают применение иммуносупрессивной терапии в случае легкой ЭОП, сочетающейся с выраженным снижением качества жизни [66]. Кроме того, ряд авторов предлагают использовать препараты селена в течение 6 месяцев, что приводит к снижению активности ЭОП, улучшению качества жизни [40].

### **1.6.2 Лечение эндокринной офтальмопатии средней тяжести**

При активной ЭОП средней тяжести показана иммуносупрессивная терапия: ГК, облучение орбиты или их комбинация. Глюкокортикоиды используются с начала 50-х годов XX века, при этом они назначались местно (ретробульбарные и субконъюнктивальные инъекции) или перорально [2]. В последнее время от ретробульбарного введения глюкокортикоидов решено было отказаться, в связи с низкой эффективностью такой терапии (40%) и высоким процентом рецидива. Кроме того, к патологическому процессу в тканях орбиты добавляется еще и их травматизация как вводимым веществом, так и иглой. Ретробульбарное введение ГК может сопровождаться осложнениями самой манипуляции (ретробульбарная гематома, повреждение зрительного нерва, паралич ЭОМ, повышение внутриглазного давления и др.). Субконъюнктивальное введение ГК лишено смысла и только имитирует лечение из-за локального действия препарата, которое не распространяется на ретробульбарные структуры.

### **1.6.3 Механизм действия глюкокортикоидов**

Патофизиологическим обоснованием применения ГК при ЭОП является их способность активно взаимодействовать с системой иммунитета и подавлять воспалительные реакции. Из всех противовоспалительных препаратов только ГК действуют на большинство известных цитокинов (блокируют активность

«провоспалительных» цитокинов, и наоборот - повышают активность «противовоспалительных»). Основной молекулярный механизм, лежащий в основе биологической активности ГК, - регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Препараты проявляют свою биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими ГК-рецепторами, которые в свою очередь взаимодействуют с нуклеарными факторами транскрипции (NF- $\kappa$ B). Последние являются регуляторами нескольких генов, которые принимают участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. [7]. Противовоспалительный эффект ГК связан с угнетением высвобождения медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов), модуляцией функциональной активности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов, ингибированием синтеза и цитотоксических эффектов гуморальных медиаторов воспаления, подавлением функции иммунокомпетентных клеток. Кроме того, ГК способствуют уменьшению синтеза ГАГ, проницаемости капилляров, стабилизации клеточных мембран и мембран органелл [6].

Препаратом выбора, до настоящего времени, является б-метилпреднизолон, обладающий минимальной минералкортикоидной и мощной противовоспалительной активностью, и, в отличие от других ГК, сбалансированным геномным и негеномным эффектами. Данные эффекты реализуются в зависимости от дозы, что было доказано в ходе исследований. Так, в низких концентрациях ( $>10^{-12}$  моль/л) ГК реализуют свое действие за счет так называемых геномных эффектов, для развития которых необходимо 30 минут и больше. В высоких концентрациях ( $> 10^{-4}$  моль/л) – наряду с геномным эффектом ГК влияют на физико-химические свойства биомембран клеток-мишеней на протяжении нескольких секунд (негеномный эффект).

Механизм действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне до конца не выяснен. Считается, что геномный механизм осуществляется посредством связывания ГК со специфическими цитоплазматическими рецепторами, после чего комплекс ГК-рецептор проникает в ядро клетки, где взаимодействуют с



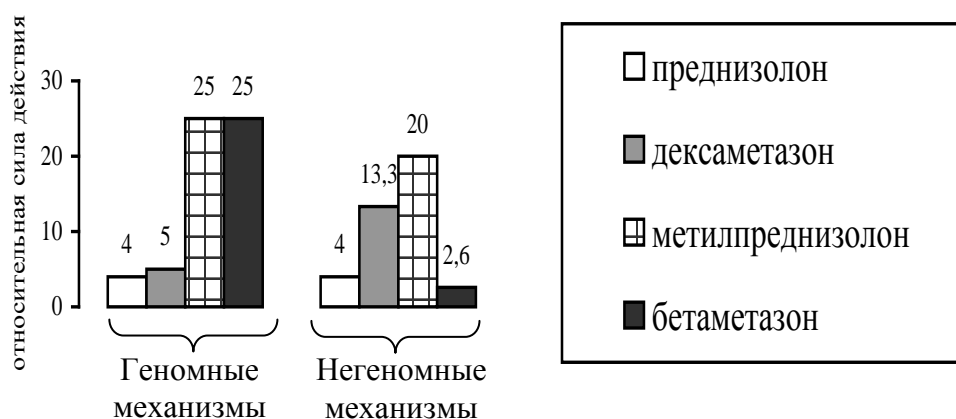
участками ДНК, расположенными в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена — glucocorticoid response element — и регулируют процесс транскрипции определенных генов, и, через образование иРНК, оказывает влияние на синтез белков, в том числе ферментов: снижается выработка провоспалительных ферментов коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена. С участием иРНК повышается продукция регуляторного белка, блокирующего транскрипцию генов, контролирующих синтез циклооксигеназы-2 и NO-синтетазы. Одним из наиболее важных белков, повышенный синтез которого опосредуется иРНК, является липокортин. Этот белок путем подавления активности фосфолипазы  $A_2$  тормозит мобилизацию арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов и таким образом уменьшает продукцию медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, тромбксана и кислородных радикалов. Липокортин ингибирует также транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ), ИЛ-2, интерферон- $\alpha$ , фактор некроза опухоли и др.

В отличие от геномных, негеномные эффекты являются результатом прямого физико-химического взаимодействия ГК с биологическими мембранами или стероидселективными мембранными рецепторами. К негеномным эффектам относятся стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления за счет угнетения экспрессии молекул адгезии, а также за счет снижения функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов/макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

При этом удельный вес геномных и негеномных эффектов в механизме действия различных синтетических ГК неодинаков (рисунок 1). В левой части рисунка отражена сила действия различных препаратов по отношению к кортизолу. Чем выше доза ГК, тем большую роль начинают играть негеномные механизмы. С точки зрения практического применения ГК следует отметить, что возможности различных препаратов в отношении негеномных эффектов отличаются от их классических геномных влияний. Как видно из правой части

рисунка 1, сила негеномных эффектов метилпреднизолона более чем в 3 раза превышает таковую преднизолона, что подтверждает правильность использования для пульс-терапии именно метилпреднизолона, а не других ГК. Дексаметазон также обладает выраженным негеномным действием, однако его использование для терапии высокими дозами сдерживается неблагоприятными побочными эффектами [6].

**Рисунок 1. Относительная сила действия различных глюкокортикоидов**



Геномные эффекты развиваются при назначении ГК даже в самых низких дозах, они возрастают по мере повышения дозы примерно до 100 мг преднизонового эквивалента в сутки и дальше остаются стабильными. Следует отметить, что при использовании ГК в дозе до 30 мг терапевтический результат практически полностью определяется геномными механизмами, а в дозе выше 30 мг значимыми становятся негеномные эффекты. В дозах выше 100 мг вклад негеномных механизмов в терапевтический эффект сопоставим с вкладом геномных механизмов. При применении ГК в дозах выше 250 мг (пульс-терапии) негеномные эффекты играют весьма значительную роль в получении быстрого и выраженного терапевтического эффекта.

Кроме того, ГК различаются по наличию глюкокортикоидных и минералкортикоидных эффектов и по способности угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось (таблица 2).

**Таблица 2. Сравнительная характеристика ГК**

Препарат	Глюкокортикоидная активность	Минералкортикоидная активность	Способность угнетать ГГН ось
Гидрокортизон	0,8	1	1
Преднизолон	4	0,8	4
Метилпреднизолон	5	0,5	5
Дексаметазон	40	0	40-50
Бетаметазон	25	0	Нет данных

Учитывая вышеизложенное, именно метилпреднизолон является наиболее безопасным и оптимальным по длительности действия препаратом для пульс-терапии ЭОП. Концентрация метилпреднизолон в крови пропорциональна дозе вводимого препарата, 77% связывается с альбумином. Длительность действия составляет 24-72 часа после инфузии, через 24 часа 99% препарата выводится и длительность эффекта обеспечивается влиянием на функцию лимфоцитов. Подавление активности В-лимфоцитов сохраняется в течение 3 месяцев. Введение 1000 мг метилпреднизолон приводит к взаимодействию со всеми глюкокортикоидными рецепторами, что повышает эффективность лечения.

ГК оказываются эффективны в случае изменений мягких тканей глазницы, недавно развившихся изменений экстраокулярных мышц и нейропатии зрительного нерва, тогда как в отношении экзофтальма и длительно существующих изменений ЭОМ ожидать выраженного эффекта не следует [33].

#### **1.6.4 Глюкокортикоиды в лечении эндокринной офтальмопатии**

В настоящее время внутривенное назначение ГК при активной ЭОП считается терапией первого выбора, что нашло отражение в последнем консенсусе по ведению пациентов с ЭОП (EUGOGO, 2007г.). Первая работа по применению пульс-терапии при ЭОП была опубликована в 1987 году [48]. В исследование были включены 5 пациентов, которым проводилась терапия метилпреднизолоном 1000 мг в сутки в течение 3-х дней с последующим повторением курса (от 3 до 7 раз) с недельным интервалом. Положительный эффект был получен у 3-х пациентов, у одного пациента было отмечено прогрессирование офтальмопатии, еще у одного - состояние не изменилось.

Именно тогда впервые и предположили, что пульс-терапия ГК может оказаться эффективной при лечении ЭОП.

В последующем, в одном из первых проспективных рандомизированных исследований Marcocci С. сравнил эффективность и безопасность пероральной и внутривенной терапии ГК при тяжёлой ЭОП [38]. Пациенты были разделены на две группы: первая - получала таблетированный преднизолон (исходно 100 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 5 месяцев и полной отменой), вторая — метилпреднизолон в/в (15 мг/кг веса 4 цикла, а затем 7,5 мг/кг ещё 4 цикла, при этом каждый цикл состоял из 2-х инфузий, проводившихся через день с 2-х недельным перерывом); в перерывах между инфузиями пациенты не получали ГК. Каждая группа состояла из 41 пациента, которых наблюдали на протяжении 12 месяцев. Результаты исследования показали, что пульс-терапия более эффективна по сравнению с терапией преднизолоном (83% vs 63%, соответственно).

Достаточно интересное исследование провел Kahaly G. с соавторами [29]. 70 пациентов с активной ЭОП тяжелого течения были рандомизированы на 2 группы: первая группа получала метилпреднизолон в/в 500 мг/нед каждые 6 недель, затем 250 мг/нед каждые 6 недель (суммарная доза - 4,5 г); вторая группа пациентов получала таблетированный преднизолон 100 мг/сут. в течение одной недели с последующим снижением дозы на 10 мг каждую неделю (суммарная доза - 4 г). Эффективность проводимого лечения оценивалась по уменьшению экзофтальма на 2 мм и более, уменьшению ширины глазной щели на 2 мм и более, снижению внутриглазного давления на 3 мм рт. ст. и более, уменьшению суммарной толщины прямых мышц глаза на 3 мм и более, исчезновению или уменьшению степени диплопии, повышению остроты зрения. В первой группе терапия оказалась эффективна в 77% случаев, тогда как во второй - в 51% случаев. В течение последующего 6-месячного периода ЭОП осложнилась оптической нейропатией у 4 пациентов из второй группы, многим пациентам этой же группы потребовалось оперативное вмешательство на орбите.

В последующем также неоднократно было подтверждено, что пульс-терапия ГК эффективнее пероральной терапии (~ 80% vs ~50%) [36, 30].

Принимая во внимание характер естественного течения ЭОП, исследователями неоднократно поднимался вопрос, а что если заболевание течет само по себе, без какого-либо влияния проводимой терапии. Geest R. [24] провел рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 15 пациентов с активной ЭОП средней тяжести. Пациенты были разделены на 2 группы: 6 пациентов получали пульс-терапию метилпреднизолоном (МП), другие 9 – плацебо (раствор Рингера). Препараты вводились по 500 мг в течение 3-х дней, что соответствовало одному циклу лечения. Курс лечения состоял из 4-х циклов с 4-х недельным интервалом между ними (кумулятивная доза – 6 гр.). Положительный эффект был получен в 83% в группе МП и 11% в группе плацебо. В последующем лишь двум пациентам из группы МП потребовалась операция на область орбиты, тогда как почти всем пациентам из группы плацебо был проведен тот или иной вид хирургического вмешательства.

В настоящее время существуют различные режимы в/в введения ГК (таблица 3), но преимуществ какого-либо из них пока не доказано. Если обобщить разные методики внутривенных инфузий метилпреднизолона, то окажется, что наиболее часто в клинической практике применяют три дозировки препарата: по 1000 мг, 500 мг и 250 мг в сутки.

**Таблица 3. Режимы пульс-терапии ГК при лечении ЭОП**

Ссылки	Протокол лечения	Кумулятив. доза, гр.	Длительность лечения, нед.
Бровкина и соавторы, 1988	1000 мг 3 дня подряд, затем 500 мг/нед однократно в течение 3 недель, затем 250 мг/нед однократно в течение 3 недель, затем 125 мг каждые 10-12 дней в течение 4-5 недель	5,750	12
Maroccsi et al. 2001	15 мг/кг веса 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла; при этом каждый цикл состоит из 2-х инфузий, проводившихся через день с 2-х недельным интервалом	13	24

Продолжение таблицы 3

Macchia et al., 2001	1гр./нед	6	6
Kauppinen-Mäkelin et al., 2002	3 курса- 500 мг через день в течение 2 дней, с последующим назначением преднизолона per os (стартовая доза 40 м/сут)	12	14
Kahaly et al., 2005	500 мг/нед однократно в течение 6 недель, 250 мг/нед в течение 6 нед.	4,5	12
Ng et al., 2005	500 мг в течение 3 последовательных дней, с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг/сут.	нет данных	4

При анализе проведенных исследований обращает на себя внимание использование авторами различных критериев оценки эффективности терапии, что затрудняет сравнение полученных результатов для ответа какой же режим пульс-терапии ГК является наиболее эффективным. Так, Marcocci С. считал проводимую терапию эффективной, если изменения отвечали как минимум двум большим критериям (уменьшение экзофтальма и ширины глазной щели минимум на 2 мм, изменение степени диплопии, снижение активности по CAS минимум на 2 балла, улучшение остроты зрения минимум на 1 строчку) и одному малому критерию (уменьшение изменений со стороны мягких тканей, улучшение качества жизни) [38]. Mourits М. использовал в своей работе другие критерии: три больших критерия (улучшение степени диплопии по NOSPECS, улучшение подвижности глаз в любом направлении минимум на 8<sup>0</sup>, снижение активности по CAS минимум на 3 балла) и четыре малых (уменьшение ретракции век и экзофтальма минимум на 2 мм, уменьшение отека мягких тканей по NOSPECS, снижение активности по CAS минимум на 2 балла). Терапия считалась эффективной при наличии одного (или более) большого критерия или двух (или более) малых при отсутствии ухудшения [47].

Исследование по сравнению различных режимов пульс-терапии было проведено Sánchez-Ortiga R. в 2009г. В первой группе метилпреднизолон вводился в дозе 500 мг еженедельно в течение 6 недель с последующим снижением дозы до 250 мг еженедельно также в течение 6 недель (кумулятивная доза - 4,5 гр.). Во второй группе метилпреднизолон вводился в дозе 15 мг/кг 4

цикла, затем еще 4 цикла по 7,5 мг/кг (кумулятивная доза- 4,9-7,4 гр.) [58]. Незначительный цитолитический синдром был зафиксирован у 4-х пациентов, у одного из них в сочетании с холестаазом, у другого – с гипергликемией, что потребовало прекращения лечения. В первой группе терапия оказалась эффективной в 92% случаев, во второй - в 100%. Рецидив заболевания в первой группе составил 43% и 63% во второй группе ( $p>0,05$ ). Таким образом, авторы подтверждают, что пульс-терапия метилпреднизолоном является эффективной и безопасной, с меньшей частотой рецидивов.

Недавно проведенное исследование по сравнению различных доз метилпреднизолона (2,25 гр. vs 4,98 гр. vs 7,47 гр.) показало, что средние дозы препарата предпочтительно использовать при ЭОП средней тяжести, тогда как более высокие дозы, в связи с более быстрым достижением положительного эффекта и более частым развитием побочных эффектов, - при тяжелой ЭОП [9].

Kahaly G. с соавторами подчеркивают, что в странах Европы наиболее часто используется следующий режим пульс-терапии метилпреднизолоном: 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель с последующим переходом на 250 мг 1 раз в неделю в течение следующих 6 недель (кумулятивная доза 4,5 гр.) [69].

В России, наряду с наиболее частой схемой пульс-терапии по Бровкиной А.Ф. (1-я неделя 3 дня подряд в/в 1000 мг метилпреднизолона, в последующие три недели - по 500 мг и с 5 по 7-ю неделю по 250 мг; следующие 4-5 недель в/в инъекции по 125 мг с интервалом 10-12 дней между инъекциями), существует и множество других схем, в зависимости от предпочтений лечащего врача.

Таким образом, в настоящее время пульс-терапия при лечении ЭОП проводится либо в течение короткого периода времени, либо в течение более продолжительного периода, что и определяет актуальность проблемы.

### **1.6.5 Безопасность терапии глюкокортикоидами**

Одной из проблем применения ГК является то, что преимущества лечения проявляются немедленно, а побочные эффекты могут возникать в более отдаленные сроки. Исходя из механизма действия ГК, высокие дозы

метилпреднизолона обладают естественными и достаточно изученными побочными эффектами и осложнениями. Учитывая, что метилпреднизолон применяется наиболее часто в ревматологии, то обратившись к их опыту, при анализе литературы нами было обнаружено, что, как правило, побочные эффекты ограничиваются тахикардией и гиперемией лица, которые в той или иной степени наблюдаются у большинства пациентов как непосредственно во время инфузии, так и несколько часов спустя [7]. Брадикардия и гипотония наблюдаются в 1-2% случаев. Кроме того, возможно развитие нарушения толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, гастрит, бессонница, депрессия, артериальная гипертензия, появление признаков кушингоидизации [7, 28]. У ослабленных пациентов часто развиваются интеркуррентные инфекции. Тем не менее, пульс-терапия ГК может сопровождать и более серьезными побочными эффектами. С целью снижения риска поражения слизистой желудочно-кишечного тракта возможно назначение препаратов, уменьшающих продукцию соляной кислоты. Длительная пероральная терапия ГК сопровождается риском развития остеопороза, который, согласно последнему консенсусу EUGOGO, можно нивелировать назначением бисфосфонатов. Однако пульс-терапия метилпреднизолоном в меньшей степени, чем пероральный прием ГК, влияет на ремоделирование костной ткани и вызывает только преходящее (до 2 нед.) изменение маркеров костного метаболизма.

В исследовании, проведенным Kahaly G., в группе пациентов, получавших пульс-терапию ГК, было зафиксировано меньше побочных эффектов, чем в группе с пероральным приемом ГК (таблица 4).

**Таблица 4. Побочные эффекты при лечении ЭОП [29]**

	Пероральный прием ГК	Пульс-терапия ГК
Всего, пациенты	35	35
Общее количество событий	29 (18 пациентов)	8 (6 пациентов)
Увеличение массы тела (> 3кг)	9	1
Гастрит	6	1
Нарушение сна (бессонница)	5	2



Миалгии	3	0
Артериальная гипертензия	2	0
Гирсутизм	2	0
Депрессия	1	0
Тахикардия	1	4

Схожие результаты были получены и в более раннем исследовании, проведенным Marcocci M. [38], где побочные эффекты были зафиксированы в 35% случаев в группе перорального приема ГК, и в 23% случаев в группе пульс-терапии. В последующем многие исследователи подтверждали, что внутривенное введение метилпреднизолона лучше переносится пациентами, с меньшим числом побочных эффектов, чем терапия таблетированными ГК. А если и возникают побочные эффекты, то они, как правило, не представляют угрозы для жизни человека и являются обратимыми [13].

Тем не менее, на сегодняшний день в литературе описано 12 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии ГК, проводившейся по поводу ЭОП, 5 из них закончились летальной печеночной недостаточностью. При этом суммарная доза введенного метилпреднизолона составила 10-15 грамм.

Впервые Европейская Тиреоидологическая Ассоциация была информирована о первом случае летальной печеночной недостаточности на фоне пульс-терапии при ЭОП в 2000 г. [65]. Такое грозное осложнение развилось у 71-летней пациентки с ЭОП, получавшей пульс-терапию по следующей схеме: 5 циклов по 1 гр. метилпреднизолона в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в течение 10-14 дней и его отменой. Интервал между циклами составил 2 - 6 недель. В течение 6 месяцев пациентка получала тиреостатическую терапию метимазолом. Через 4 недели после проведения 5-го цикла пульс-терапии было выявлено повышение уровня ферментов печени, снижение протромбинового времени. К сожалению, несмотря на отмену метимазола и прекращение инфузий метилпреднизолона, печеночная недостаточность закончилась комой с летальным исходом. При патологоанатомическом исследовании был обнаружен некроз печени.

В 2004 г. Marino M. указал на описание 7 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, 3 из которых закончились летальным исходом (два во время проведения пульс-терапии, один – после окончания лечения) [43]. До начала пульс-терапии ни у кого из пациентов заболевания печени выявлено не было. У всех погибших достаточно быстро развилась желтуха, тошнота, анорексия, диарея; трансаминазы и билирубин значительно превышали нормальные значения. Несмотря на прекращение инфузий метилпреднизолона, поражение печени прогрессировало вплоть до развития острой печеночной недостаточности, закончившейся смертью пациентов (одному из них успели провести трансплантацию печени, но в результате развившейся почечной недостаточности, он также погиб). У остальных 4-х пациентов симптомов поражения печени отмечено не было и только на основании лабораторных данных было диагностировано острое поражение печени как во время курса лечения (2 пациента), так и после его окончания (2 пациента). В течение 9-22 недель во всех 4-х случаях уровень ферментов печени нормализовался. Авторы попытались понять причины поражения печени и изложили на страницах журнала «Thyroid» свои рассуждения. Во-первых, ГК могут напрямую оказывать прямое дозозависимое повреждающее действие на гепатоциты [64], поскольку у 3-х погибших пациентов доза метилпреднизолона была несколько выше ( $10,8 \pm 3,6$  гр.), чем в остальных случаях ( $7,9 \pm 2,9$  гр.) ( $p=0,28$ ), и поражение печени чаще возникало во время пульс-терапии. Во-вторых, иммуносупрессия, вызванная ГК, могла способствовать активации вирусного гепатита [35]. С другой стороны маркеры вирусов гепатита В и цитомегаловируса были выявлены только у 2-х пациентов. У всех пациентов анализ на гепатит С был отрицательным. В-третьих, быстрая отмена ГК могла способствовать развитию аутоиммунного гепатита, так как: 1) поражение печени было выявлено в 3-х случаях из 7-ми после окончания курса лечения; 2) у одного пациента были выявлены антитела к микросомам печени и почек (LKM), ассоциированные с лимфоцитарной инфильтрацией печени; 3) антинуклеарные антитела и лимфоцитарная инфильтрация печени выявлены у 2-х пациентов. Возможно,

пероральный прием преднизолона в период между циклами или по окончании лечения позволил бы предотвратить развитие иммунного rebound-феномена. Таким образом, Marino M. С соавторами установил, что острое поражение печени развивается в 0,8% случаев применения пульс-терапии ГК при ЭОП и в 0,3% случаях заканчивается летально. Kahaly G. указывает на 6,5% вероятность развития осложнений в случае пульс-терапии ГК и на 0,6% вероятность летального исхода [65]. Однако точное число осложнений остается неизвестным, особенно в случаях бессимптомного нефатального поражения, т.к. незначительное число пациентов подвергается обследованию после окончания пульс-терапии.

В 2004 г. Salvi M. впервые описывает поражение печени на фоне пульс-терапии ГК, квалифицированное как аутоиммунный гепатит (АИГ). Этот случай является первым подтвержденным случаем АИГ на фоне инфузий ГК при лечении ЭОП [57]. 43-летняя пациентка получала пульс-терапию метилпреднизолоном в режиме: 8 циклов по 7,5 мг/кг в течение 2-х дней с 2-х недельным интервалом между циклами. Перед проведением последнего цикла было выявлено повышение уровня АСТ до 634 Ед/л, АЛТ до 1152 Ед/л; анализ на маркеры вирусных гепатитов А, В и С оказался отрицательным. При гистологическом исследовании биоптата печени был выявлен лобулярный гепатит с некрозом долек, лимфомоноцитарными и плазмноклеточными инфильтратами, ацидофильными телами и гиперплазией клеток Купфера, что подтверждает наличие аутоиммунного гепатита. Кроме того, было выявлено повышение титра антинуклеарных антител. Для лечения развившегося осложнения была начата пероральная терапия преднизолоном в дозе 50 мг/сут. с постепенной отменой в течение 8-10 недель, на фоне чего отмечено быстрое снижение уровня трансаминаз до исходных значений. Однако авторы сомневаются в причастности ГК к развитию АИГ. Во-первых, использовалась доза меньше, чем обычно. Так, кумулятивная доза составила 5,5 гр., которая вряд ли смогла оказать повреждающее действие на гепатоциты. Во-вторых, гепатит развивался до полного окончания лечения, т.е. его причиной не мог явиться

rebound-феномен. Однако при вышеуказанном режиме пульс-терапии создаются так называемые «крылья» - период иммунной супрессии (во время инфузий ГК) и период иммунного rebound-эффекта (между циклами). В связи с чем, авторами был предложен не только модифицированный протокол пульс-терапии: 7,5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 24 недель, но и рекомендовано определение титра антинуклеарных антител, антител к микросомам печени и почек, антител к гладкой мускулатуре до начала лечения.

Похожий случай развития аутоиммунного гепатита на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, подтвержденный гистологическим исследованием, был описан Marino M., который предположил, что ожирение, стеатогепатит, гиперлипидемия являются факторами риска поражения печени при лечении ГК [42]. Однако, Wiersinga W. с соавторами отрицают связь поражения печени на фоне пульс-терапии с предшествующим стеатозом печени или сахарным диабетом [35]. Авторы считают, что поражение обусловлено прямым дозозависимым токсическим эффектом ГК на гепатоциты за счет митохондриального повреждения, сопровождающегося ухудшением  $\beta$ -окисления жирных кислот, скоплением свободных радикалов.

Согласно последнему консенсусу EUGOGO, суммарная доза метилпреднизолона менее 8 грамм считается практически безопасной. Многие авторы рекомендуют до назначения терапии проводить оценку состояния печени, определение маркеров вирусного гепатита, аутоантител и тщательный контроль функции печени до и после терапии. В своей работе Kahaly G. рекомендует до назначения пульс-терапии обследовать пациентов на наличие гепатита, нарушений функции печени, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тяжелой артериальной гипертензии, некомпенсированного сахарного диабета, глаукомы [65].

Новой информацией для эндокринологов стали появившиеся в 2006 г. два сообщения о развитии острых сердечно-сосудистых заболеваний на фоне пульс-терапии ГК при ЭОП. В одном случае было зафиксировано резкое повышение АД с последующим развитием инфаркта миокарда на 5-й день лечения у пациентки,

получавшей метилпреднизолон ежедневно в дозе 1гр./сут. До лечения уровень АД был в пределах нормы [49]. В другом случае, 53-летнему пациенту была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 гр. через день. На второй день у пациента развилась гипертония с отеком легких, который авторы объяснили сочетанием некомпенсированного тиреотоксикоза, сопровождающегося нестабильной гемодинамикой, и самой пульс-терапией [26].

Таким образом, несмотря на двухсотлетнюю историю изучения, ЭОП остается наименее изученным проявлением болезни Грейвса, что и определяет отсутствие единых подходов к классификации, диагностике и лечению этого заболевания. До сих пор нет четкого определения, какая же схема пульс-терапии ГК является наиболее эффективной; есть ли преимущества «короткого» курса лечения перед «длинным». Не утихают и дискуссии вокруг поражения печени на фоне проводимой пульс-терапии, безопасной дозы вводимого препарата и безопасной схемы пульс-терапии. Перечисленные выше факты указывают на необходимость изучения вопроса выбора наиболее эффективных и безопасных схем пульс-терапии.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

В исследование было включено 36 пациентов с болезнью Грейвса и активной фазой эндокринной офтальмопатии средней тяжести (27 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 до 72 лет.

#### **I. Критерии включения в исследование:**

- 1) мужчины и женщины старше 18 лет с болезнью Грейвса, получающие тиреостатическую терапию, или после радикального лечения болезни Грейвса (тиреоидэктомия, терапия  $^{131}\text{I}$ ), получающие терапию левотироксином натрия;
- 2) активная фаза эндокринной офтальмопатии;
- 3) эндокринная офтальмопатия средней тяжести;
- 4) подписанное информированное согласие.

#### **II. Критерии исключения:**

- 1) декомпенсированный сахарный диабет;
- 2) вирусный гепатит В и/или С вне зависимости от активности;
- 3) неконтролируемая артериальная гипертензия;
- 4) психические расстройства;
- 5) язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- 6) печеночная недостаточность;
- 7) почечная недостаточность;
- 8) предшествующее лечение эндокринной офтальмопатии глюкокортикоидами, лучевой терапией или хирургическое лечение ЭОП.

### **2.2. Методы исследования**

#### **2.2.1 Оценка активности эндокринной офтальмопатии**

Оценка степени активности ЭОП проводилась по шкале клинической активности - Clinical Activity Score (CAS) (Mourits M. P., 1989). Каждый имеющийся у пациента симптом активности заболевания оценивался в один балл

(таблица 5). Эндокринная офтальмопатия считалась активной при наличии 3-х и более баллов.

**Таблица 5. Шкала CAS для оценки интенсивности воспаления**

Признак	OD	OS
Спонтанная боль в глазах		
Боль при движении глаз		
Покраснение век		
Инъекция конъюнктивы		
Воспалительный отек век		
Хемоз		
Воспаление слезного мясца или полулунной складки		

### 2.2.2 Оценка тяжести эндокринной офтальмопатии

Оценка тяжести офтальмопатии проводилась по классификации, предложенной EUGOGO (2007 г.) (таблица 6).

**Таблица 6. Классификация тяжести эндокринной офтальмопатии**

ЭОП тяжелого течения	оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы
ЭОП средней тяжести	имеется хотя бы один из следующих признаков: ретракция века 2 мм и более, умеренно выраженные изменения мягких тканей орбиты, экзофтальм, превышающий верхнюю границу нормы на 3 мм и более, непостоянная или постоянная диплопия
ЭОП легкого течения	имеется хотя бы один из следующих признаков: ретракция века менее 2 мм, незначительные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм, превышающий верхнюю границу нормы не более, чем на 3 мм, транзиторная диплопия или отсутствие диплопии.

### 2.2.3 Определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (св. Т3, св. Т4), антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ)

Определение уровня ТТГ, св. Т3, св. Т4 выполнялось с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа. Определение уровня АТ-рТТГ проводилось радиорецепторным методом. Все исследования проводились в гормональной лаборатории ММА им И.М. Сеченова.

### 2.2.4 Офтальмологическое обследование

Офтальмологическое обследование выполнялось сотрудниками отделения «Диабетической ретинопатии и офтальмохирургии» ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (заведующий – д.м.н. Липатов Д.В.). Обследование включало в себя сбор офтальмологического анамнеза, определение остроты зрения, внутриглазного давления, объема движений глаз и степени диплопии, проведение экзофтальмометрии, компьютерной периметрии, биомикроскопии (оценку состояния переднего отрезка глаза), офтальмоскопии (осмотр глазного дна). Острота зрения оценивалась по электронной версии таблиц Сивцева-Головина. Внутриглазное давление определялось на бесконтактном пневмотонометре «СТ-80» фирмы «Торсон» (Япония). Степень диплопии классифицировалась по шкале Гормана (таблица 7). Экзофтальмометрия выполнялась с помощью одного и того же экзофтальмометра Гертеля (оценивалась степень экзофтальма и база в мм). Компьютерная периметрия проводилась на периметре «Humphry» (Carl Zeiss, Германия). Обследование переднего отрезка глаза (биомикроскопия) проводилась на щелевой лампе «Shin-Nippon» (Торсон, Япония), исследование глазного дна на том же аппарате с использованием линзы силой 90 дптр фирмы «Ocular» США.

**Таблица 7. Шкала Гормана**

Интермиттирующая диплопия	возникает только при усталости
Непостоянная диплопия	возникает при взгляде в одну из сторон
Постоянная диплопия	корректируется призматическими очками
Постоянная диплопия	не корректируется призматическими очками



### **2.2.5 Электрокардиография**

Электрокардиография проводилась на электрокардиографе в 12 общепринятых отведениях.

### **2.2.6 Клинический анализ крови, общий анализ мочи**

Выполняли в межклинической гематологической лаборатории и межклинической биохимической лаборатории № 2 ММА им. И.М. Сеченова. Результаты оценивали в соответствии с нормами лаборатории.

### **2.2.7. Биохимический анализ крови с определением общего билирубина, глюкозы, креатинина, АСТ, АЛТ, ЩФ, $\gamma$ -ГТ**

Выполняли в межклинической биохимической лаборатории № 2 ММА им. И.М. Сеченова на анализаторе А2800 («Вауег», Германия). Результаты оценивали в соответствии с нормами лаборатории.

### **2.2.8. Оценка эффективности терапии**

Эффективность лечения оценивалась путем сравнения количества баллов по шкале CAS, степени экзофтальма, выраженности диплопии с исходными данными и между группами через 1, 4, 12, 24, 52 недели после окончания терапии.

### **2.2.9. Оценка безопасности терапии**

Безопасность лечения оценивалась по развитию симптомов кушингоидизации, повышению артериального давления, увеличению массы тела, повышению уровня печеночных ферментов, креатинина, глюкозы крови, данных ЭКГ. Безопасность оценивали после 3-й, 5-й инфузии метилпреднизолона, через 1, 4, 12, 24, 52 недели после окончания терапии.

### **2.2.10. Статистическая обработка данных**

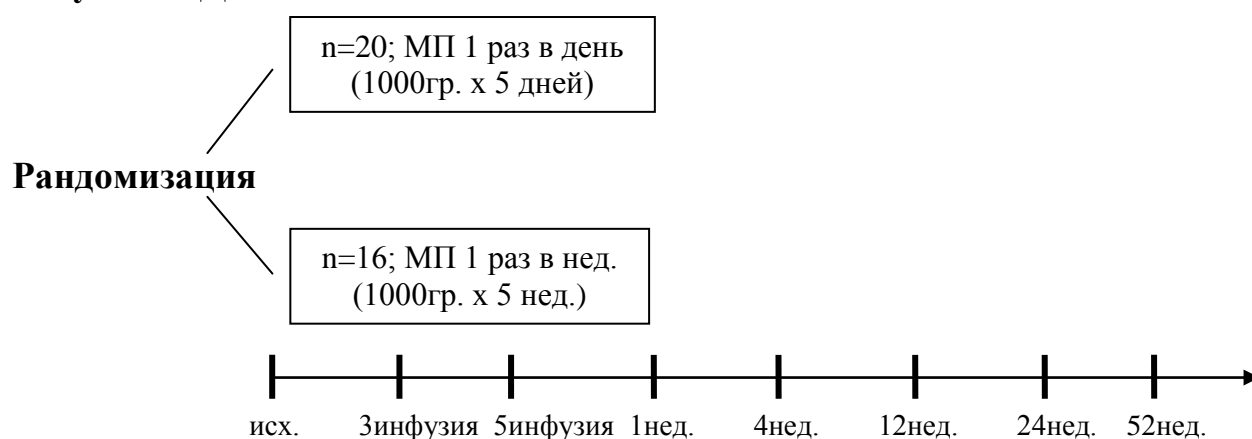
Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы Statistica версия 10.0. Для описания данных производился расчет

средних величин, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха. Для оценки значимости различий данных применялись метод Манна-Уитни (для двух независимых групп), тест Вилкоксона (для двух зависимых групп). Сравнение частот бинарного признака в двух связанных группах наблюдений проводилось с помощью критерия МакНемара, тогда как для двух несвязанных групп применялся точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### 2.3. Дизайн исследования

Выполненная работа явилась проспективным рандомизированным исследованием сравнения эффективности и безопасности двух различных режимов пульс-терапии метилпреднизолом у пациентов с активной фазой эндокринной офтальмопатии средней тяжести. После подписания информированного согласия, проведения физикального обследования, определения активности и тяжести эндокринной офтальмопатии, включенные в исследование пациенты (36 пациентов с болезнью Грейвса и активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести) методом простой рандомизации были разделены на 2 группы (рисунок 2). В первую группу вошло 20 человек, во вторую – 16 человек.

**Рисунок 2. Дизайн исследования**



### **2.3.1. Схема пульс-терапии метилпреднизолоном**

Пациенты 1-й группы получали метилпреднизолон ацетат в дозе 1000 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней. Пациенты 2-й группы получали метилпреднизолон ацетат в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 5 недель. Суммарная доза метилпреднизолона в каждой группе составила 5000 мг. В период между инъекциями другие препараты из группы глюкокортикоидов не назначались.

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И АКТИВНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ**

#### **3.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Из 326 обследованных пациентов у 42 была диагностирована активная эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести или тяжелого течения. У остальных 284 пациентов имелась эндокринная офтальмопатия либо легкого течения, либо неактивная фаза.

В исследование были включены 36 пациентов с болезнью Грейвса и активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести (27 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 до 72 лет (медиана - 50 лет).

29 пациентов, включенных в исследование, на момент включения имели болезнь Грейвса, длительность которой варьировала от двух месяцев до 10,5 лет. Пациенты получали ту или иную схему тиреостатической терапии (причем у 4-х пациентов был диагностирован рецидив болезни Грейвса: в 3-х случаях - после курса консервативной терапии, в одном – после субтотальной резекции щитовидной железы). У оставшихся 7 пациентов до включения в исследование была проведена тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса, у 2-х из них с последующей терапией радиоактивным йодом в связи с рецидивом заболевания. Таким образом, на начало исследования 29 пациентов получали тиреостатическую терапию, 7 – терапию левотироксином натрия в той или иной дозе. В процессе наблюдения уровень ТТГ у пациентов контролировали перед началом исследования, на 4-й, 12-й, 24-й и 52-й неделях. При необходимости изменения схемы тиреостатической терапии или терапии левотироксином натрия наряду с контролем ТТГ дополнительно выполняли контроль свободного Т3, свободного Т4.

После подписания информированного согласия пациенты с помощью простой рандомизации были разделены на 2 группы. В 1-ую группу вошло 20 пациентов (13 женщин и 7 мужчин), во 2-ую - 16 пациентов (14 женщин и 2

мужчин) (точный критерий Фишера односторонний  $p=0,12$ ). Пациенты 1-ой группы получали терапию метилпреднизолоном ацетатом 1000 мг ежедневно (N 5), пациенты 2-ой группы получали терапию метилпреднизолоном ацетатом 1000 мг еженедельно (N 5). В период между инъекциями другие препараты из группы глюкокортикоидов не назначались.

Пациенты обеих групп не различались по возрасту ( $p=0,8$ ) (таблица 8). Возраст пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном (МП) по ежедневной схеме (1-я группа) варьировал от 28 до 72 лет, медиана- 50 [41,5; 55,5] лет. Во 2-й группе возраст пациентов варьировал от 36 до 69 лет, медиана составила также 50 [41,5; 57] лет.

В первой группе было 35% курящих (7 пациентов), во второй – 50% курящих (8 пациентов) ( $p = 0,28$ ).

В обе группы были включены пациенты с гипертонической болезнью: в 1 группе – 7 пациентов (30%), во второй группе – 4 пациента (18,75%) ( $p = 0,39$ ), с сахарным диабетом в каждую группу было включено по 1 пациенту ( $p = 0,69$ ).

По длительности офтальмопатии группы между собой не различались: в 1-й группе (медиана и интерквартильный размах) - 9 [5; 18] месяцев, во 2-й – 6,5 [3,5; 17] месяцев ( $p=0,5$ ).

В 1-ой группе пациентов 18 человек получали тиреостатическую терапию тиамазолом (12 из них в комбинации с левотироксином), 2 пациента получали терапию левотироксином, вследствие ранее проведенной тиреоидэктомии в одном случае и терапии радиоактивным йодом во втором случае. Во 2-ой группе 11 пациентов получали тиреостатическую терапию тиамазолом (7 из них в комбинации с левотироксином), 5 пациентов - терапию левотироксином. Уровень ТТГ достоверно не отличался в обеих группах. На момент включения в исследование уровень ТТГ (медиана и интерквартильный размах) у пациентов 1-й группы составил 0,26 мМЕ/л [0,019; 1,9], во 2-й группе - 0,72 мМЕ/л [0,2; 2,33] ( $p=0,4$ ). На протяжении всего периода наблюдения проводилась коррекция терапии. На момент окончания исследования уровень ТТГ в обеих группах также значимо не отличался. Уровень ТТГ на 52 неделе после окончания терапии в 1-ой

группе составил 1,7 [0,7; 3,2] мМЕ/л, во 2-ой группе – 1,85 [0,86; 2,95] мМЕ/л, (p=0,8).

**Таблица 8. Общая характеристика пациентов**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
Женщины/мужчины	13/7	14/2	0,12
Возраст, лет	50 [41,5; 55,5]	50 [41,5; 57]	0,8
Курящие	n=7	n=8	0,28
Длительность ЭОП, мес.	9 [5; 18]	6,5 [3,5; 17]	0,5
ТТГ, мМЕ/л	0,26 [0,019; 1,9]	0,72 [0,2; 2,33]	0,4

Исходно по остроте зрения, выраженности экзофтальма, количеству баллов по шкале CAS пациенты двух групп между собой не различались (таблица 9). Однако по уровню внутриглазного давления (ВГД) выявлено значимое различие между группами (p= 0,005): в первой группе ВГД существенно выше, чем во второй: 22 [19; 25] мм рт.ст. vs. 17 [15; 22] мм рт.ст., соответственно. Так же исходно в первой группе степень диплопии была статистически значимо выше: 3 [3; 4] балла vs. 2,5 [2; 3] балла во второй группе, p=0,02.

Исходно в 1-й группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, количество баллов по шкале CAS (медиана и интерквартильный размах) составило 4 [3; 5] балла. Экзофтальм в данной группе был выявлен в 34 случаях (глаз) и составил 22 [20; 25] мм, острота зрения - 0,65 [0,2; 1], диплопия была выявлена у 18 пациентов (90% пациентов). Во 2-й группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю, количество баллов по шкале CAS (медиана и интерквартильный размах) составило 4 [4; 4] балла. В этой группе пациентов экзофтальм был выявлен в 27 случаях (глаз) и составил 20,5 [20; 23] мм, острота зрения - 0,7 [0,4; 1], диплопия разной степени выраженности была выявлена у 14 пациентов (87,5 % пациентов). При сравнении групп по степени диплопии была отмечена статистически значимая разница p=0,02 с преобладанием степени диплопии в 1-ой группе. Тем не менее, при сравнении двух групп по числу пациентов с диплопией статистически значимой разницы получено не было (p=0,6).

**Таблица 9. Показатели активности и тяжести эндокринной офтальмопатии на момент включения в исследование**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=42	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=31	p
	Медиана и интерквартильный размах	Медиана и интерквартильный размах	
CAS, баллы	4 [3; 5]	4 [4; 4]	0,1
Экзофтальм, мм	22 [20; 25]	20,5 [20; 23]	0,07
Диплопия, баллы	3 [3; 4]	2,5 [2; 3]	<b>0,02</b>
Диплопия, n	18	14	0,6
ВГД, мм рт.ст.	22 [19; 25]	17 [15; 22]	<b>0,005</b>
Острота зрения	0,65 [0,2; 1]	0,7 [0,4; 1]	0,4

Исходно пациенты обеих групп не отличались между собой по уровню печеночных ферментов: АЛТ в первой группе - 21,5 [17; 31] Ед/л vs. АЛТ во второй группе - 18 [15; 33] Ед/л,  $p=0,4$ ; АСТ в первой группе - 18 [16; 25] Ед/л vs. АСТ во второй группе - 20 [14,5; 25] Ед/л,  $p=0,7$ . По исходному уровню ЩФ и  $\gamma$ -ГТ межгрупповых различий также выявлено не было:  $p=0,7$  и  $p=0,6$ , соответственно. По уровню глюкозы крови натощак группы между собой также не различались: гликемия в первой группе 5,0 [4,5; 5,4] ммоль/л vs. гликемия во второй группе 4,9 [4,6; 5,3] ммоль/л ( $p=0,66$ ). С ранее диагностированным сахарным диабетом 2 типа в обе группы входило по 1 пациенту. По уровню креатинина группы также были сходны между собой: 1-я группа - 0,9 [0,8; 1] мг/дл vs. 2-я группа - 1,0 [0,75; 1,045] мг/дл ( $p=0,6$ ). По исходным значениям массы тела группы между собой не отличались: первая группа - 75 [68,7; 88] кг vs. вторая группа 69,25 [59,5; 89,5] кг ( $p=0,57$ ) (таблица 10).

**Таблица 10. Показатели биохимических параметров сыворотки крови пациентов и массы тела на момент включения в исследование**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
	Медиана и интерквартильный размах	Медиана и интерквартильный размах	
АЛТ, Ед/л	21,5 [17; 31]	18 [15; 33]	0,4
АСТ, Ед/л	18 [16; 25]	20 [14,5; 25]	0,7
ЩФ, Ед/л	85,5[68; 95]	84[60; 156]	0,7
Общий билирубин, мг/дл	0,6 [0,5; 1]	0,6 [0,5; 0,7]	0,48
γ-ГТ, Ед/л	26,5 [17; 38]	23 [13; 34,5]	0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,4]	4,9 [4,6; 5,3]	0,66
Креатинин, мг/дл	0,9 [0,8; 1]	1,0 [0,75; 1,045]	0,6
Масса тела, кг	75 [68,7; 88]	69,25 [59,5; 89,5]	0,79

### **3.2 Динамика показателей эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в обеих группах и их сравнение внутри групп и между группами**

Эффективность лечения оценивалась путем сравнения количества баллов по шкале CAS, степени экзофтальма, выраженности диплопии с исходными данными и между группами через 1, 4, 12, 24, 52 недели после окончания терапии.

#### **3.2.1 Оценка динамики показателей активности ЭОП**

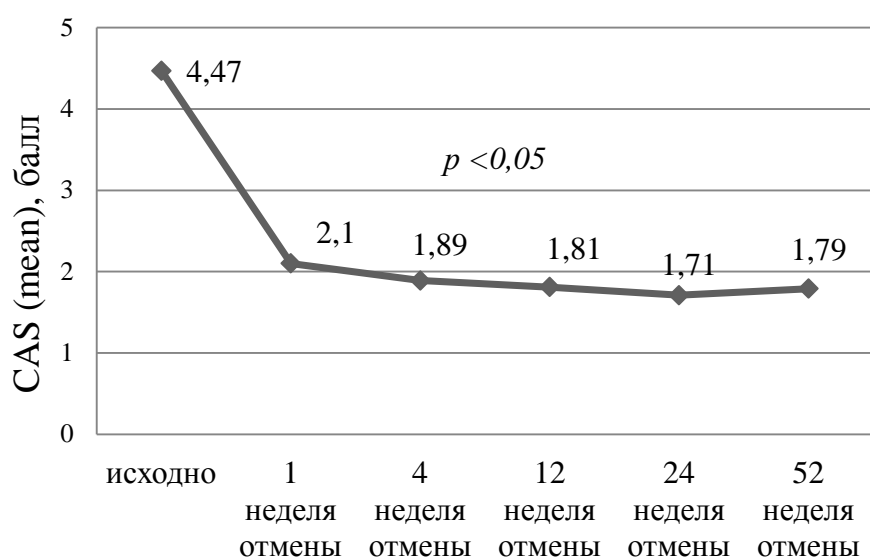
Исходно в первой группе пациентов (38 глаз), *получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, количество баллов по CAS* (медиана и интерквартильный размах) составило 4 [3; 5] балла. Экзофтальм у пациентов данной группы был выявлен на 34 глазах и составил 22 [20; 25] мм, острота зрения - 0,65 [0,2; 1], диплопия была выявлена у 18 пациентов (90% пациентов). Во второй группе (31 глаз) исходные значения CAS составили 4 [4; 4] балла, экзофтальм был выявлен на 27 глазах и составил 20,5 [20; 23] мм, острота зрения – 0,7 [0,4; 1], диплопия была выявлена у 14 пациентов (87,5%).

Через 1 неделю после окончания терапии *в первой группе* отмечалось достоверное снижение активности офтальмопатии по *шкале CAS* с 4 баллов (3-7)



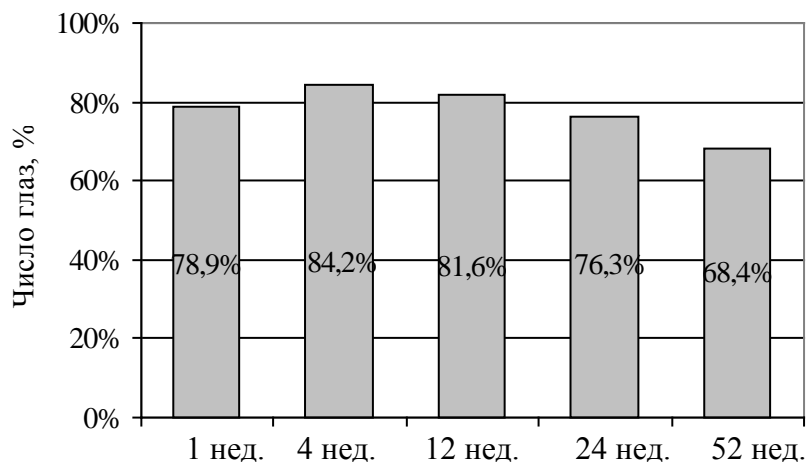
(медиана; мин-макс) до 2 баллов (0-5), ( $p < 0,05$ ). В последующем продолжалось снижение активности ЭОП и к 52 неделе после окончания терапии количество баллов шкале CAS составило 2 (0-4). На протяжении всего периода наблюдения сохранялись достоверно значимые различия при сравнении показателей шкалы CAS на каждом визите с исходным значением (рисунок 3, представлены средние значения CAS; таблица 11).

**Рисунок 3. Динамика снижения активности ЭОП по шкале CAS в группе ежедневного введения МП**



Опираясь на данные литературы, за эффективность пульс-терапии МП в отношении снижения активности ЭОП мы приняли снижение по шкале CAS на 2 и более балла при сравнении с исходными значениями. В первой группе у всех пациентов (38 глаз) исходные значения баллов по шкале CAS составляли 3 и более баллов. Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара и расчета доверительного интервала для разности относительных частот на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 4).

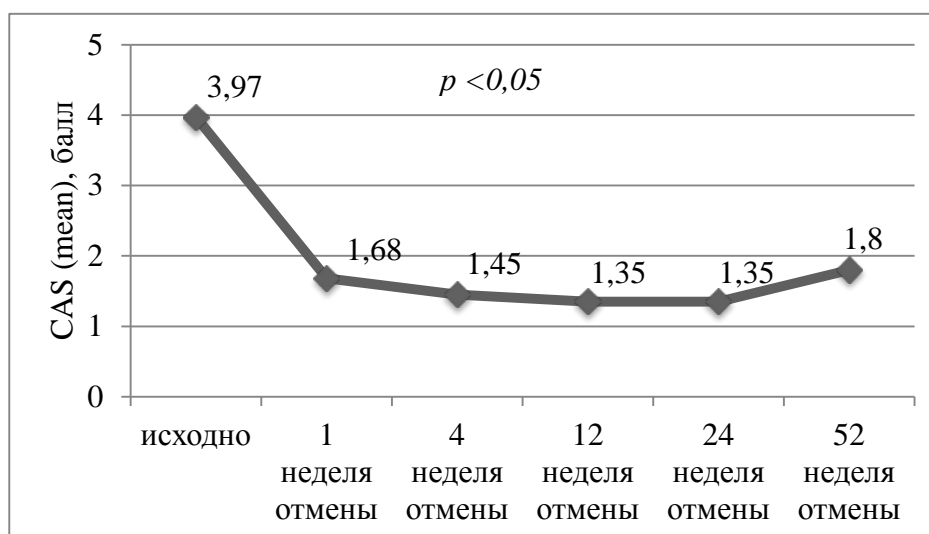
**Рисунок 4. Клинически значимое снижение активности ЭОП в группе ежедневного введения МП**



Представленные данные подтверждают достоверно значимые отличия по снижению степени активности ЭОП на протяжении всего периода наблюдения в первой группе:  $p < 0,05$  критерий МакНемара  $\chi^2$ , доверительный интервал (ДИ) для разности относительных частот не содержал нуля. При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 4 и 12 неделе после окончания пульс-терапии МП в ежедневном режиме.

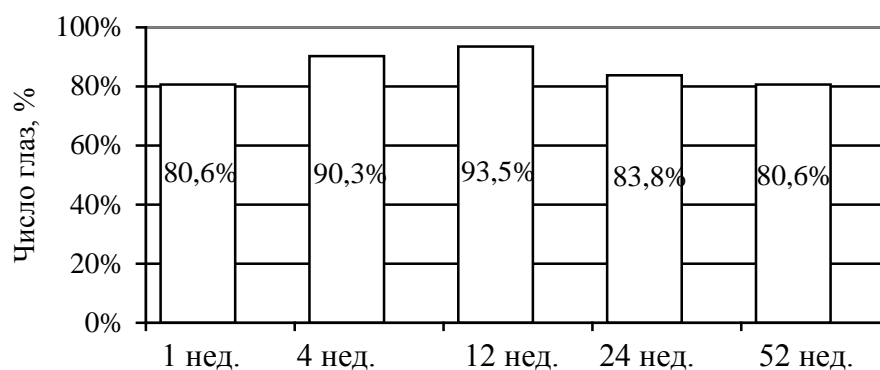
**Во второй группе** (31 глаз) через 1 неделю после окончания терапии отмечалось значимое снижение активности офтальмопатии *по шкале CAS* с 4 баллов (3-5) (медиана; мин-макс) до 2 баллов (0-3), ( $p < 0,05$ ). Через 4 недели количество баллов по шкале CAS по сравнению с исходными данными статистически значимо снизилось с 4 баллов (3-5) (медиана; мин-макс) до 1 балла (0-3), ( $p < 0,05$ ). Полученный эффект сохранялся до 24 недели после окончания терапии. На 52 неделе наблюдения активность ЭОП несколько ухудшилась: количество баллов по шкале CAS увеличилось до 2 баллов (0-3), однако, при сравнении с исходными значениями статистически значимая разница сохранялась ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5, для большей наглядности на рисунке представлены средние значения баллов по шкале CAS, а не медианы; таблица 11).

**Рисунок 5. Динамика снижения активности ЭОП по шкале CAS в группе еженедельного введения МП**



Во второй группе пациентов мы также, как и в первой группе, за эффективность пульс-терапии МП приняли снижение активности ЭОП по шкале CAS на 2 и более балла при сравнении с исходными значениями. Во второй группе у всех пациентов (31 глаз) исходные значения баллов по шкале CAS составляли 3 и более баллов. Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара  $\chi^2$  и расчета доверительного интервала для разности относительных частот на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 6).

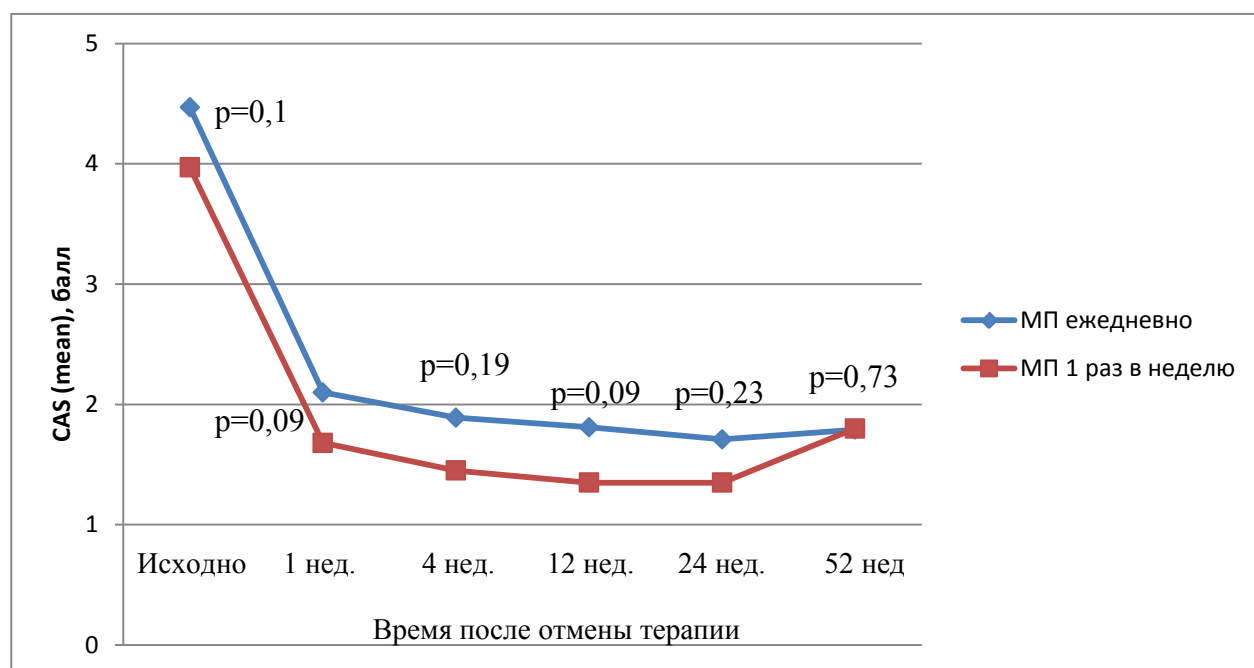
**Рисунок 6. Клинически значимое снижение активности ЭОП в группе еженедельного введения МП**



Представленные данные подтверждают достоверно значимые отличия по снижению степени активности ЭОП во второй группе на протяжении всего периода наблюдения:  $p < 0,05$  критерий МакНемара  $\chi^2$ , ДИ для разности относительных частот не содержит нуля. При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 4 и 12 неделе после окончания пульс-терапии МП в еженедельном режиме.

При сравнительном анализе двух групп статистически значимого отличия по шкале CAS за весь период наблюдения получено не было. Также не было выявлено достоверно значимых отличий при оценке клинически значимого снижения активности ЭОП по шкале CAS (критерий Фишера  $p > 0,05$ , ДИ включал в себя нуль) (рисунок 7).

**Рисунок 7. Динамика снижения активности ЭОП по шкале CAS в обеих группах**

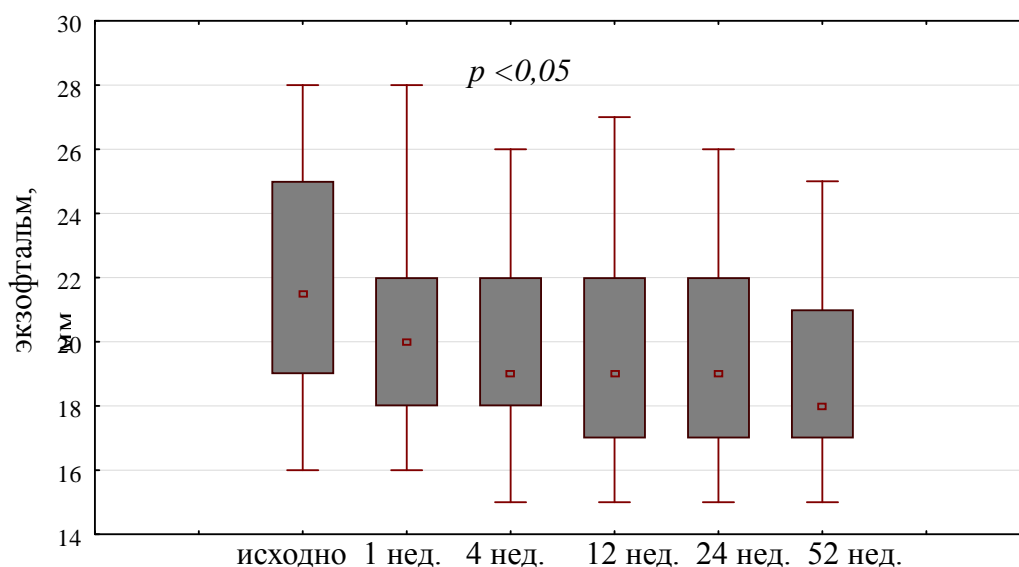


Таким образом, обе схемы пульс-терапии метилпреднизолоном одинаково эффективны в отношении снижения активности ЭОП. У большинства пациентов обеих групп максимальный клинический эффект был достигнут на 4 и 12 неделе после окончания пульс-терапии МП.

### 3.2.2. Оценка динамики показателей тяжести ЭОП

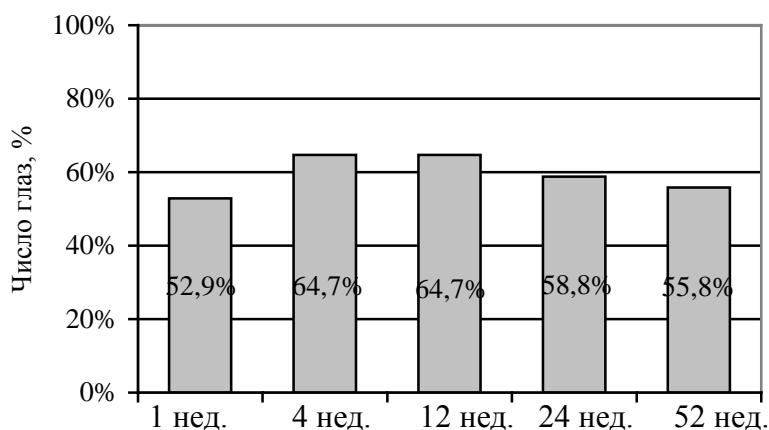
*В первой группе* исходно экзофтальм был выявлен на 34 глазах. Через 1 неделю после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности *экзофтальма* с 22 мм (18-28) до 20,5 мм (17-28) (медиана; мин-макс), ( $p < 0,05$ ). Через 4 и 12 недель после окончания терапии выраженность экзофтальма также статистически значимо отличалась при сравнении с исходными данными и составила 20 мм (15-26) через 4 недели и 20 мм (15-27) через 12 недель) (медиана; мин-макс), ( $p < 0,05$ ); через 24 и 52 недели экзофтальм составил 20 мм (15-26) и 19 мм (15-25), соответственно, что также было достоверно отлично по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ) (рисунок 8, таблица 11).

**Рисунок 8. Динамика экзофтальма в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходным значением)**



Опираясь на данные литературы, за эффективность пульс-терапии МП в отношении снижения тяжести ЭОП мы приняли уменьшение экзофтальма на 2 мм и более при сравнении с исходными значениями. Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара  $\chi^2$  и расчета доверительного интервала для разности относительных частот на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 9).

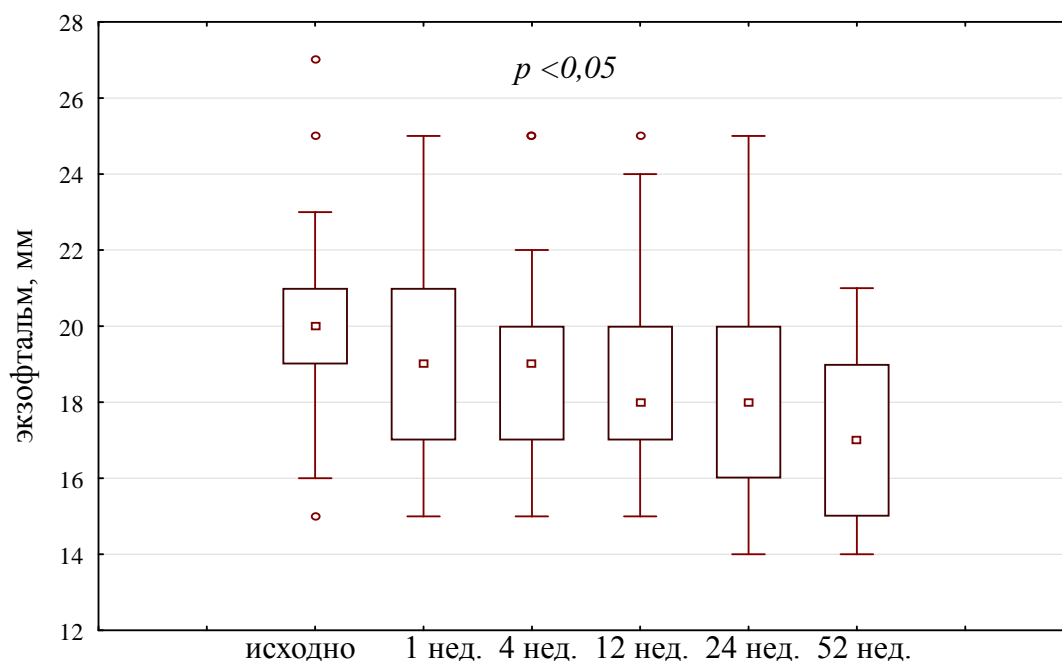
### Рисунок 9. Клинически значимое уменьшение экзофтальма в группе ежедневного введения МП



Представленные данные подтверждают достоверно значимые отличия по динамике уменьшения выраженности экзофтальма в первой группе на протяжении всего периода наблюдения:  $p < 0,05$  критерий МакНемара  $\chi^2$ , ДИ для разности относительных частот не содержит нуля. При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 4 и 12 неделе после окончания пульс-терапии МП в ежедневном режиме.

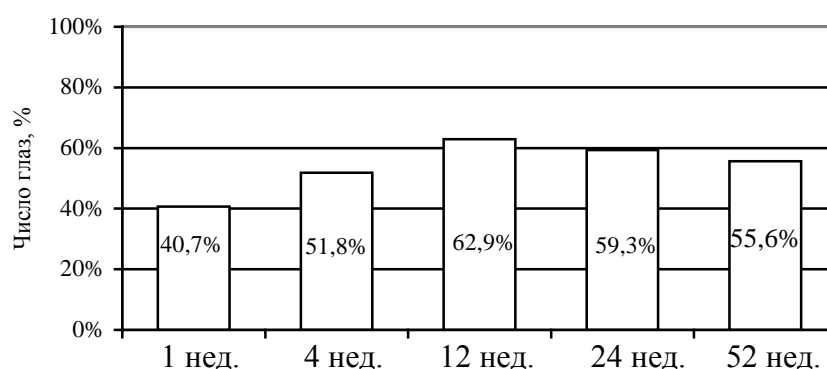
**Во второй группе** исходно экзофтальм был выявлен на 27 глазах. Через 1 неделю после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности **экзофтальма** с 20,5 мм (18-27) до 20 мм (16-25) (медиана; мин-макс), ( $p < 0,05$ ). Через 4 и 12 недель после окончания терапии выраженность экзофтальма также статистически значимо отличалась при сравнении с исходными данными и составила 19 мм (15-25), ( $p < 0,05$ ); через 24 и 52 недели уровень экзофтальма составил 19 мм (15-25) и 18 мм (14-22) мм, соответственно, что также было достоверно отлично по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ) (рисунок 10, таблица 11).

**Рисунок 10. Динамика экзофтальма в группе еженедельного введения МП (сравнение с исходным значением)**



Во второй группе пациентов мы также оценили эффективность пульс-терапии МП в отношении снижения тяжести ЭОП, при этом также, как и в первой группе, за эффективность было принято уменьшение экзофтальма на 2 мм и более при сравнении с исходными значениями. Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара  $\chi^2$  и расчета доверительного интервала для разности относительных частот на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 11).

**Рисунок 11. Клинически значимое уменьшение экзофтальма в группе еженедельного введения МП**



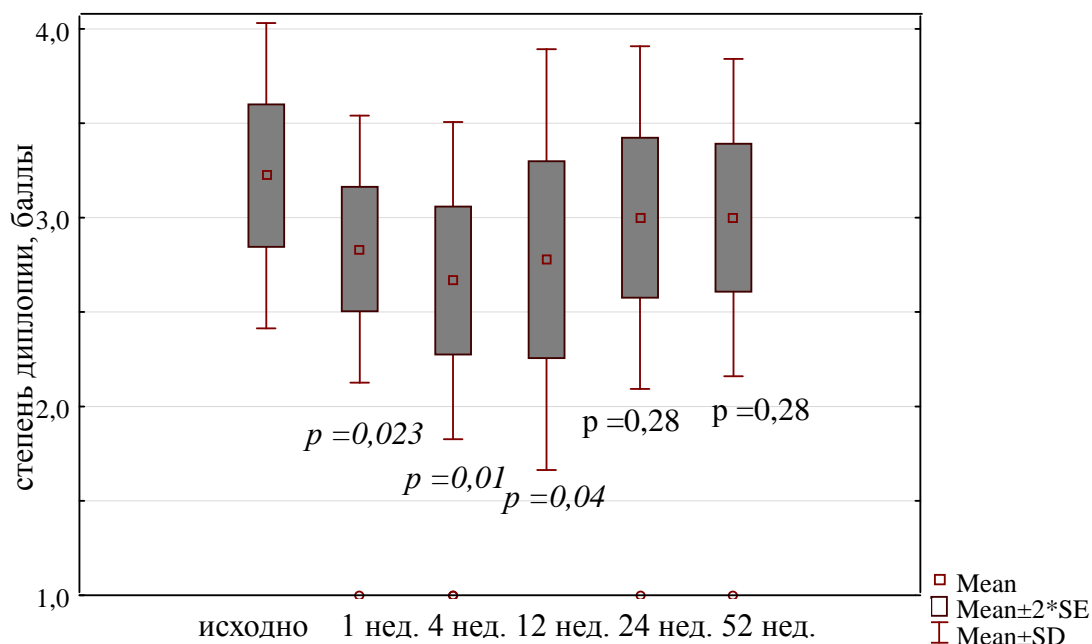
Представленные данные подтверждают достоверно значимые отличия по снижению тяжести ЭОП во второй группе на протяжении всего периода наблюдения:  $p < 0,05$  критерий МакНемара  $\chi^2$ , ДИ для разности относительных частот не содержит нуля. При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект по снижению тяжести ЭОП был достигнут на 12 и 24 неделях после окончания пульс-терапии МП.

При сравнительном анализе двух групп статистически значимого отличия по выраженности экзофтальма за весь период наблюдения получено не было. Также не было выявлено достоверно значимых отличий при оценке клинически значимого уменьшения экзофтальма (критерий Фишера  $p > 0,05$ , ДИ включал в себя нуль).

Для *оценки степени диплопии* нами была использована шкала Гормана. Каждой степени диплопии присваивалось определенное количество баллов от 0 до 4-х: 0 баллов - диплопии нет; 1 балл – интермиттирующая (преходящая) диплопия; 2 балла – непостоянная (перемежающаяся) диплопия; 3 балла – постоянная диплопия, корригируемая призматическими очками; 4 балла – постоянная, не поддающаяся коррекции. В первой группе 18 (90%) пациентов предъявляли жалобы на диплопию. В связи с отсутствием изменения медианы по диплопии на протяжении всего периода наблюдения - медиана диплопии составила 3 балла на всем протяжении периода наблюдения - для большей наглядности мы указали среднее значение со стандартным отклонением. **В первой группе** через 1 неделю после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности *диплопии* с  $3,2 \pm 0,8$  до  $2,7 \pm 0,8$  баллов ( $p < 0,05$ ), которое прослеживалось до 12 недели после отмены терапии. Начиная с 24 недели после отмены терапии достоверных отличий по выраженности диплопии с исходными значениями выявлено не было ( $p > 0,05$ )  $3,1 \pm 0,9$  баллов на 24 неделе,  $3,2 \pm 0,8$  баллов на 52 неделе наблюдения (рисунок 12, таблица 11).

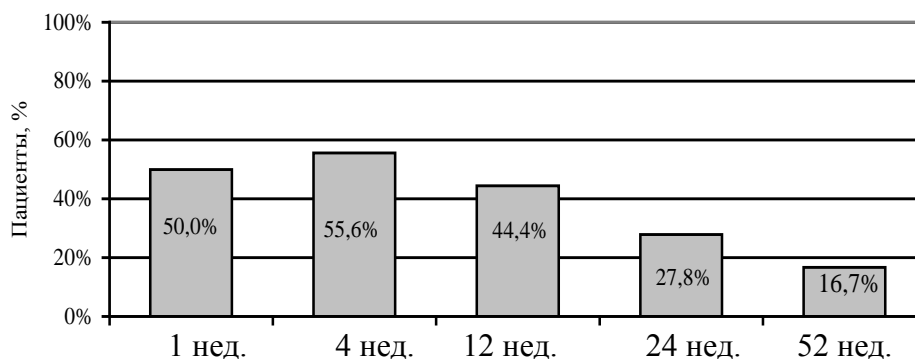


**Рисунок 12. Динамика степени диплопии в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходным значением)**



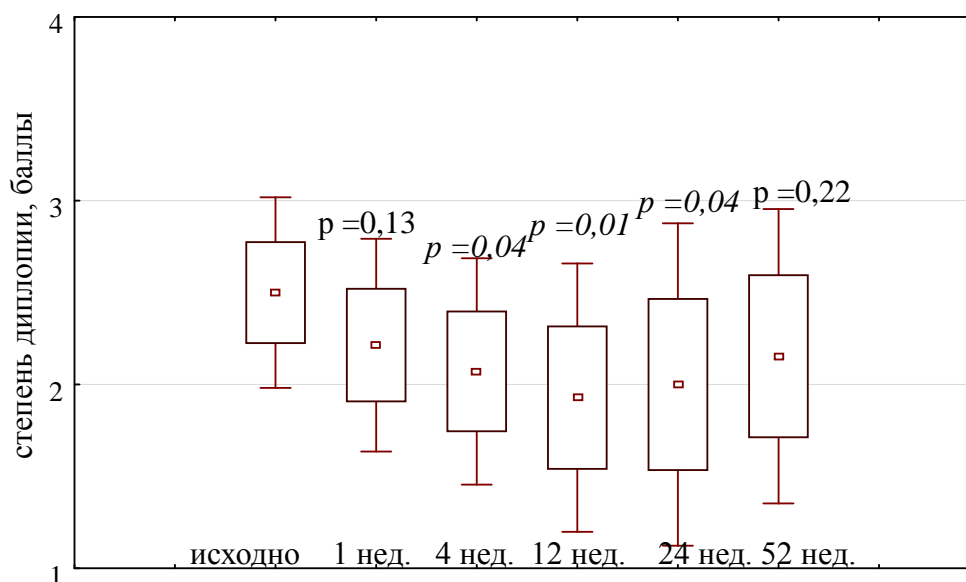
Для оценки эффективности пульс-терапии МП в отношении снижения диплопии, согласно данным литературы, принималось снижение диплопии на 1 балл и более по сравнению с исходным значением (рисунок 13). Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара  $\chi^2$ . Также как и по снижению выраженности диплопии, достоверно значимые отличия по количеству пациентов, у которых диплопия уменьшилась на 1 и более балл, были выявлены через 1, 12 и 24 недели после окончания пульс-терапии МП в первой группе пациентов (критерий Макнемара  $\chi^2$   $p < 0,05$ ). При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект по снижению выраженности диплопии был достигнут на 1 и 4 неделе после окончания пульс-терапии МП. С 12 недели постепенно произошло ухудшение степени диплопии у пациентов, у которых ранее была получена положительная динамика.

**Рисунок 13. Клинически значимое уменьшение диплопии в группе ежедневного введения МП**



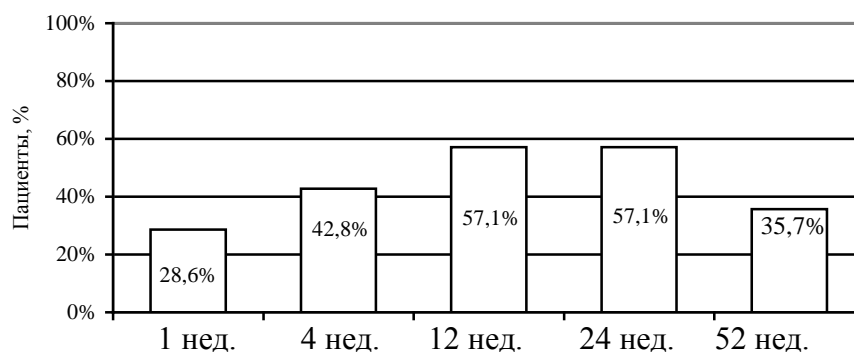
Во *второй группе* 14 (87,5%) пациентов предъявляли жалобы на *диплопию* различной степени выраженности, при этом медиана диплопии исходно составила 2,5 балла, а затем 2 балла на всем протяжении периода наблюдения. В связи чем, далее будут представлены средние значения диплопии со стандартным отклонением (исходно  $2,5 \pm 0,5$  балла). Во второй группе статистически значимое снижение степени диплопии было выявлено с 4 по 24 неделю после окончания терапии (через 1 неделю -  $2,1 \pm 0,66$  баллов, через 4 недели -  $2,1 \pm 0,6$  баллов, через 12 недель -  $1,85 \pm 0,8$  баллов, через 24 недели -  $2,0 \pm 0,9$ ), в отличие от первой группы, где уже на 1 неделе после отмены терапии выявлено значимое снижение диплопии. В последующем, к 52 неделе после окончания терапии, разницы выявлено не было (через 52 недели диплопия составила  $2,2 \pm 0,8$  баллов) (рисунок 14, таблица 11).

**Рисунок 14. Динамика степени диплопии в группе еженедельного введения МП (сравнение с исходным значением)**



Во второй группе пациентов мы также оценили эффективность пульс-терапии МП в отношении снижения диплопии, при этом также, как и в первой группе, за эффективность было принято снижение диплопии на 1 балл и более по сравнению с исходными значениями (рисунок 15). Сравнение проводилось с использованием критерия МакНемара  $\chi^2$ . Также как и по снижению выраженности диплопии, достоверно значимые отличия по количеству пациентов, у которых диплопия уменьшилась на 1 и более балл, были выявлены через 4, 12 и 24 недели после окончания терапии (критерий Макнемара  $\chi^2$   $p < 0,05$ ). При этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект по снижению выраженности диплопии был достигнут на 12 и 24 неделях после окончания пульс-терапии МП. К 52 неделе наблюдения было выявлено ухудшение степени диплопии у пациентов, у которых ранее была получена положительная динамика.

**Рисунок 15. Клинически значимое уменьшение диплопии в группе еженедельного введения МП**

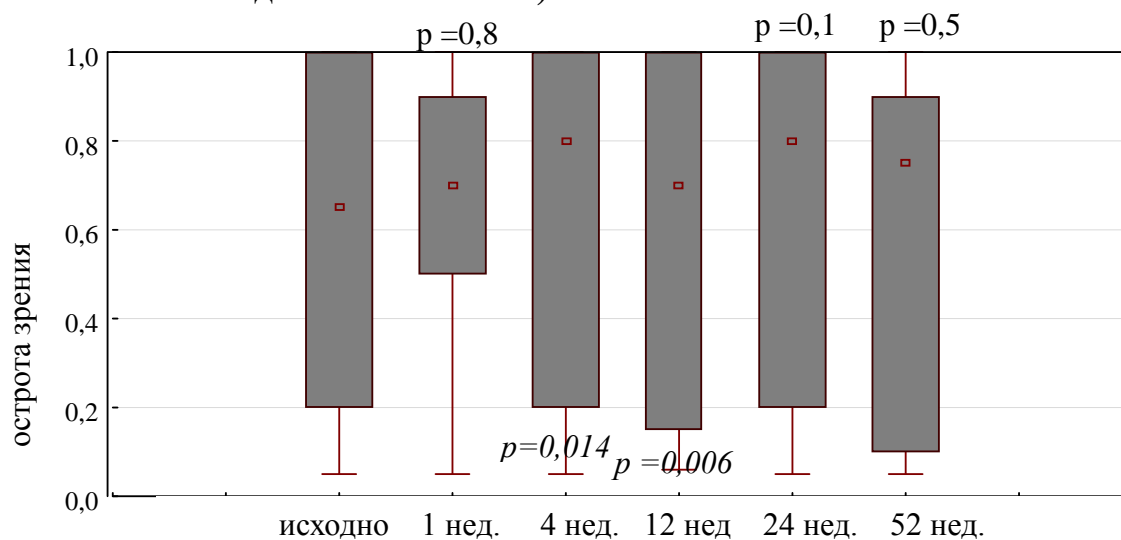


При межгрупповом сравнении в первой группе степень диплопии была достоверно выше, чем во второй группе на протяжении всего периода наблюдения, начиная с исходных значений. Однако при сравнении числа пациентов с положительной динамикой по диплопии (снижению на 1 балл и более) статистически значимой разницы между группами выявлено не было (точный критерий Фишера двусторонний  $p > 0,05$ , ДИ содержит нуль).

**В первой группе** исходно **острота зрения** составила 0,65. При последующей оценке остроты зрения было выявлено статистически значимое улучшение на 4 и 12 неделях после окончания терапии: исходно 0,65 [0,2; 1,0] vs.

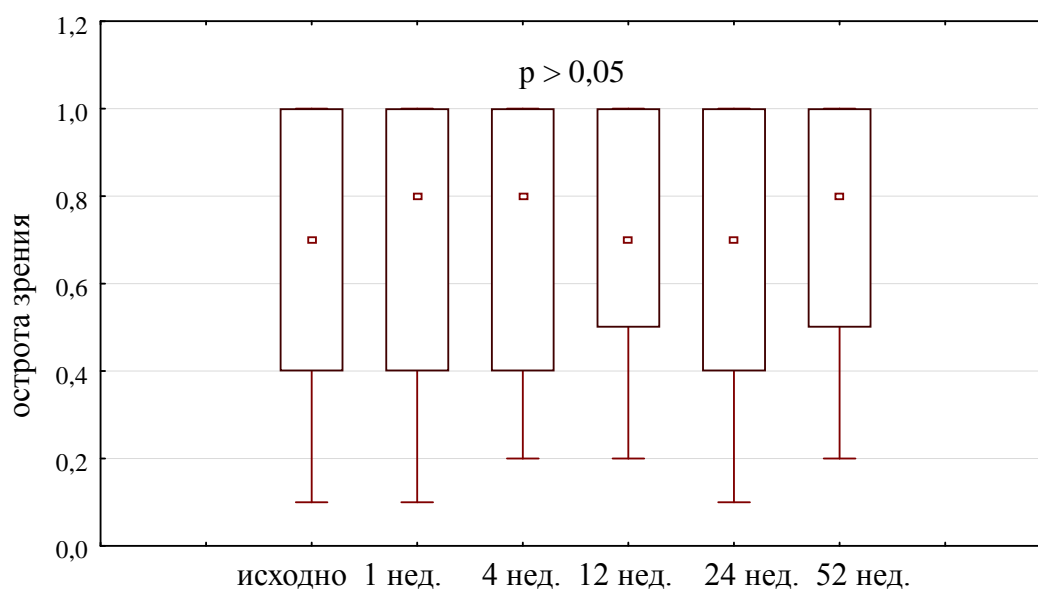
4 неделя отмены 0,8 [0,2;1,0] vs. 12 неделя отмены 0,7 [0,15; 1,0] (медиана; интерквартильный размах) (рисунок 16, таблица 11).

**Рисунок 16. Динамика остроты зрения в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходным значением)**



*Во второй группе* статистически значимого отличия по *остроте зрения* на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было (рисунок 17).

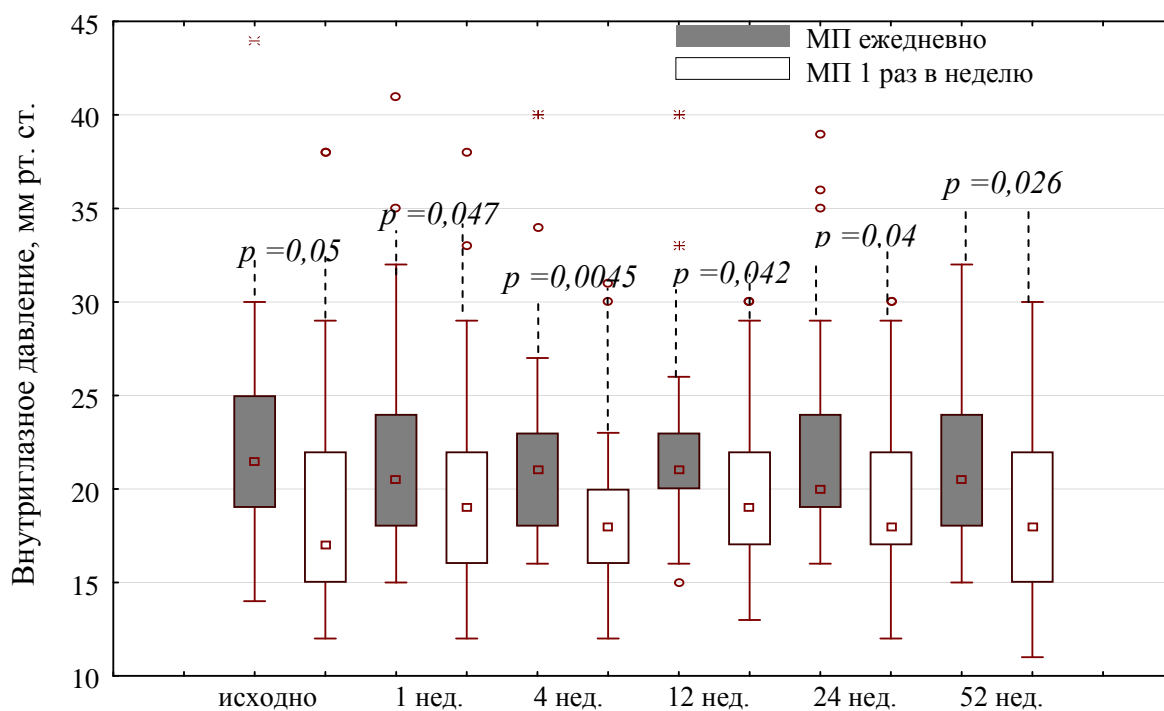
**Рисунок 17. Динамика остроты зрения в группе еженедельного введения МП (сравнение с исходным значением)**



При сравнительном анализе двух групп статистически значимого отличия по остроте зрения между группами за весь период наблюдения получено не было ( $p > 0,05$ ).

При внутригрупповой оценке **внутриглазного давления** достоверных отличий ни в первой, ни во второй группе на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было. Тем не менее, при сравнении двух групп между собой в первой группе ВГД было достоверно выше, чем во второй группе на протяжении всего периода наблюдения, начиная с исходных данных (рисунок 18, таблица 11).

**Рисунок 18. Динамика внутриглазного давления в обеих группах**



**Таблица 11. Динамика показателей эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при ЭОП в обеих группах**

Показатель	Исходно (медиана и интерквар- тильный размах)		Через 1 нед. отмены терапии		Через 4 нед. отмены терапии		Через 12 нед. отмены терапии		Через 24 нед. отмены терапии		Через 52 нед. отмены терапии	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
CAS, баллы	4 [3; 5]	4 [4; 4]	<b>2</b> [2; 2]*	<b>2</b> [1; 2]*	<b>2</b> [1; 2]*	<b>1</b> [1; 2]*	<b>2</b> [1; 3]*	<b>1</b> [1; 2]*	<b>2</b> [1; 3]*	<b>1</b> [1; 2]*	<b>2</b> [1; 2]*	<b>2</b> [1; 2]*
Экзофтальм, мм	22 [20; 25]	20,5 [20; 23]	<b>20,5</b> [18; 23]*	<b>20</b> [18; 21]*	<b>20</b> [18; 23,5]*	<b>19</b> [18; 21]*	<b>20</b> [18; 22]*	<b>19</b> [17; 20]*	<b>20</b> [18; 22]*	<b>19</b> [17; 20]*	<b>19</b> [17; 22]*	<b>18</b> [17; 20]*
Диплопия, баллы	3 [3; 4]	2,5 [2; 3]	<b>3</b> [2; 3]*	2 [2; 3]	<b>3</b> [2; 3]*	<b>2</b> [2; 2]*	<b>3</b> [2; 4]*	<b>2</b> [1;2]*	3 [3; 4]	<b>2</b> [1; 3]*	3 [3; 4]	2 [2; 3]
ВГД, мм рт.ст.	21,5 [19; 25]	17 [15; 22]	20,5 [18; 24]	19 [16; 22]	21 [18; 23]	18 [16; 20]	21 [20; 23]	19 [17; 22]	21 [19; 24]	18 [17; 22]	20,5 [18; 24]	18 [15; 22]
Острота зрения	0,65 [0,2; 1]	0,7 [0,4; 1]	0,7 [0,5;0,9]	0,8 [0,4; 1]	<b>0,8</b> [0,2; 1]	0,8 [0,4; 1]	<b>0,7</b> [0,15; 1]	0,7 [0,5; 1]	0,8 [0,2; 1]	0,7 [0,4; 1]	0,75 [0,1; 0,9]	0,8 [0,5; 1]

\*Достоверно значимые отличия при сравнении с исходными данными

### **3.3 Динамика показателей безопасности на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и после ее окончания в двух группах, и их сравнение внутри групп и между группами**

Безопасность лечения оценивалась по развитию симптомов кушингоидизации, изменению уровня артериального давления, массы тела, уровня печеночных ферментов, креатинина, глюкозы крови, данных ЭКГ. Безопасность оценивали после 3-й, 5-й инфузии метилпреднизолона, через 1, 4, 12, 24, 52 недели после окончания терапии.

Всем пациентам перед началом терапии были проведены следующие исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, АЛТ, АСТ, ЩФ,  $\gamma$ -ГТ, глюкозы, общего билирубина. Также всем пациентам проводили измерение массы тела, артериального давления, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях.

#### **3.3.1 Сравнение систолического и диастолического артериального давления**

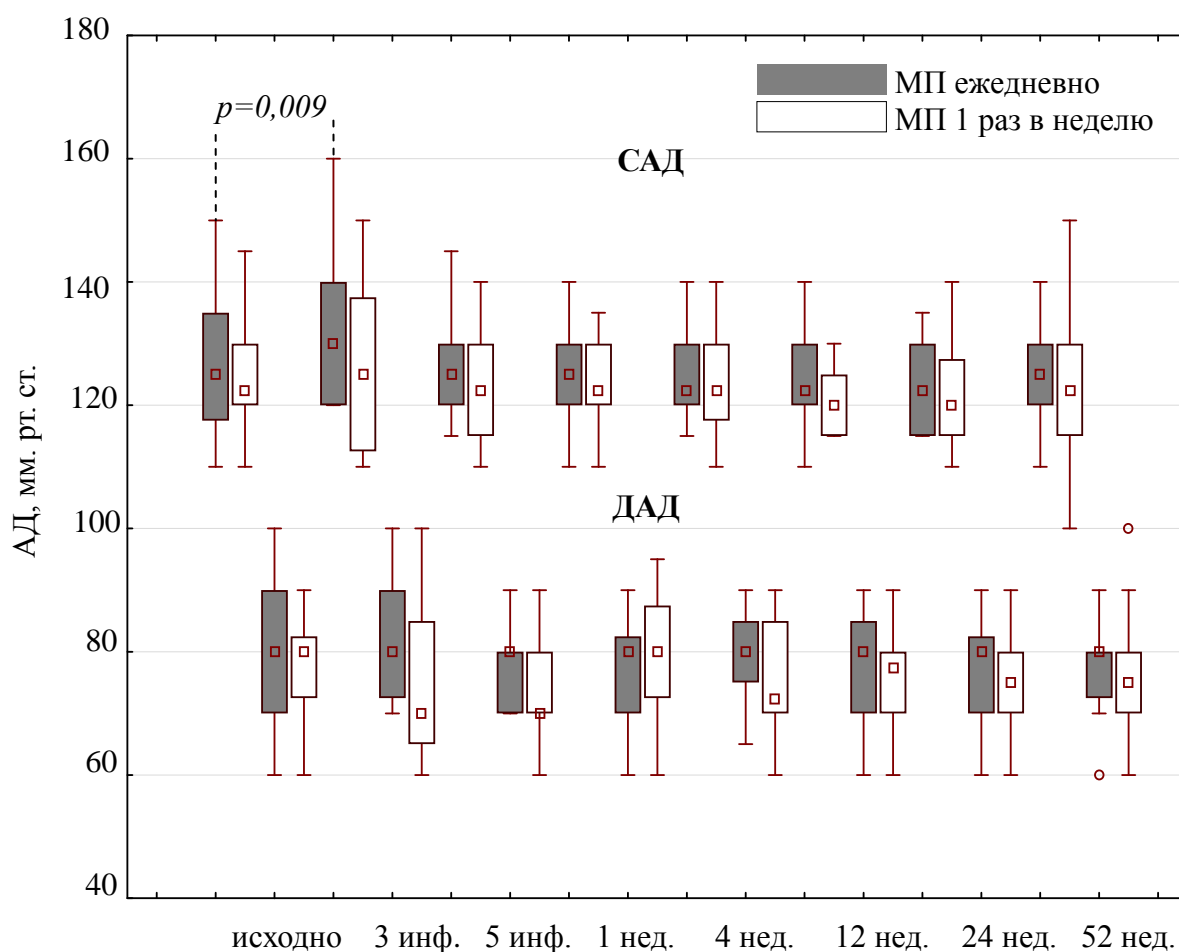
Одиннадцать пациентов (семь из первой группы и четыре пациента из второй группы) имели гипертоническую болезнь, все они получали постоянную антигипертензивную терапию. По уровню систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на момент включения в исследование пациенты обеих групп между собой не различались (медиана и интерквартильный размах): 1-я группа - САД 125 [117,5; 135] мм рт.ст. vs. 2-я группа - САД 122,5 [120; 130] мм рт.ст.; 1-я группа - ДАД 80 [70; 90] мм рт.ст. vs. 2-я группа - ДАД 80 [72,5; 82,5] мм рт.ст. (таблица 12).

**Таблица 12. Исходный уровень артериального давления в двух группах**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
	Медиана и интерквартильный размах	Медиана и интерквартильный размах	
САД, мм рт.ст.	125 [117,5; 135]	122,5 [120; 130]	0,6
ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [72,5; 82,5]	0,87
Пациенты с ГБ, n	7	4	0,39

При оценке динамики АД в группе пациентов, получавших *пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно (группа 1)*, было выявлено статистически значимое повышение САД после 3-й инфузии метилпреднизолона: исходно 125 [117,5; 135] мм рт.ст. vs. после 3-й инфузии 130 [120; 140] мм рт.ст. ( $p=0,009$ ). В связи с чем, у 3-х пациентов потребовалась коррекция антигипертензивной терапии, у которых САД после 3-й инфузии метилпреднизолона составило 160 мм рт.ст. Через 1 неделю после отмены пульс-терапии показатели САД значимо не отличались от исходных (исходно САД 125 [117,5; 135] мм рт.ст. vs. через 1 неделю после отмены терапии – 125 [120; 130] мм рт.ст., ( $p=0,5$ )). В последующем значимого повышения САД также выявлено не было ( $p>0,05$ ) (Рисунок 19).

**Рисунок 19.** Динамика артериального давления в обеих группах





*Диастолическое давление* в этой же группе пациентов ни во время проведения терапии, ни после ее окончания достоверно не отличалось по сравнению с исходными значениями (рисунок 19, таблица 13).

В группе пациентов, получавших *терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю (группа 2)*, не выявлено достоверного повышения ни систолического, ни диастолического АД по сравнению с исходными значениями (рисунок 19, таблица 13).

При сравнении систолического и диастолического АД между двумя группами на протяжении всего периода наблюдения статистически значимой разницы получено не было ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 19). При сравнении двух групп на протяжении всего периода наблюдения по числу пациентов, отвечающих критериям артериальной гипертензии, т.е. САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст., было установлено, что доверительный интервал для относительного риска на протяжении всего периода наблюдения включает единицу [0,38-0,54; 1,65-2,66], что свидетельствует о том, что ни одна из схем пульс-терапии не увеличивает риск развития АГ.

Таблица 13. Динамика показателей артериального давления и массы тела в обеих группах

Показатель	Исходно (медиана и интерквар- тильный размах)		После 3-й инфузии МП		После 5-й инфузии МП		Через 1 нед. отмены терапии		Через 4 нед. отмены терапии		Через 12 нед. отмены терапии		Через 24 нед. отмены терапии		Через 52 нед. отмены терапии	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
САД, мм рт.ст.	125 [117,5 ; 135]	122,5 [120; 130]	<b>130</b> <b>[120; 140]*</b>	125 [112,5; 137,5]	125 [120; 130]	122,5 [115; 130]	125 [120; 130]	120 [120; 127,5]	122,5 [120; 130]	122,5 [117,5 ; 130]	125 [120; 130]	120 [115; 122,5]	125 [117,5; 130]	120 [115; 125]	125 [120; 130]	120 [115; 127,5]
ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [72,5; 82,5]	80 [72,5; 90]	70 [65; 85]	80 [70; 80]	70 [70; 80]	80 [70; 82,5]	70 [72,5; 87,5]	80 [75; 85]	72,5 [70; 85]	80 [70; 85]	77,5 [70; 80]	80 [70; 82,5]	75 [70; 80]	80 [72,5; 80]	75 [70; 80]
Масса тела, кг	75 [68,7; 88]	69,25 [59,5; 89,5]	-	-	-	-	-	-	<b>76,5</b> <b>[69,85</b> <b>; 88]*</b>	<b>70</b> <b>[62;</b> <b>95,5]*</b>	<b>76</b> <b>[70,5;</b> <b>90]*</b>	<b>70,65</b> <b>[61;</b> <b>95,5]*</b>	75 [63; 91]	70 [60; 91,5]	75 [67; 90]	70,5 [60; 91]

\* Достоверно значимые отличия при сравнении с исходными данными

### 3.3.2 Сравнение динамики массы тела

Исходно у пациентов обеих групп масса тела варьировала от 50 до 111 кг: 14 пациентов имели избыточную массу тела, 11 пациентов - ожирение (шесть пациентов – I степени, пять пациентов – II степени). Исходно разницы по массе тела между группами получено не было ( $p=0,79$ ).

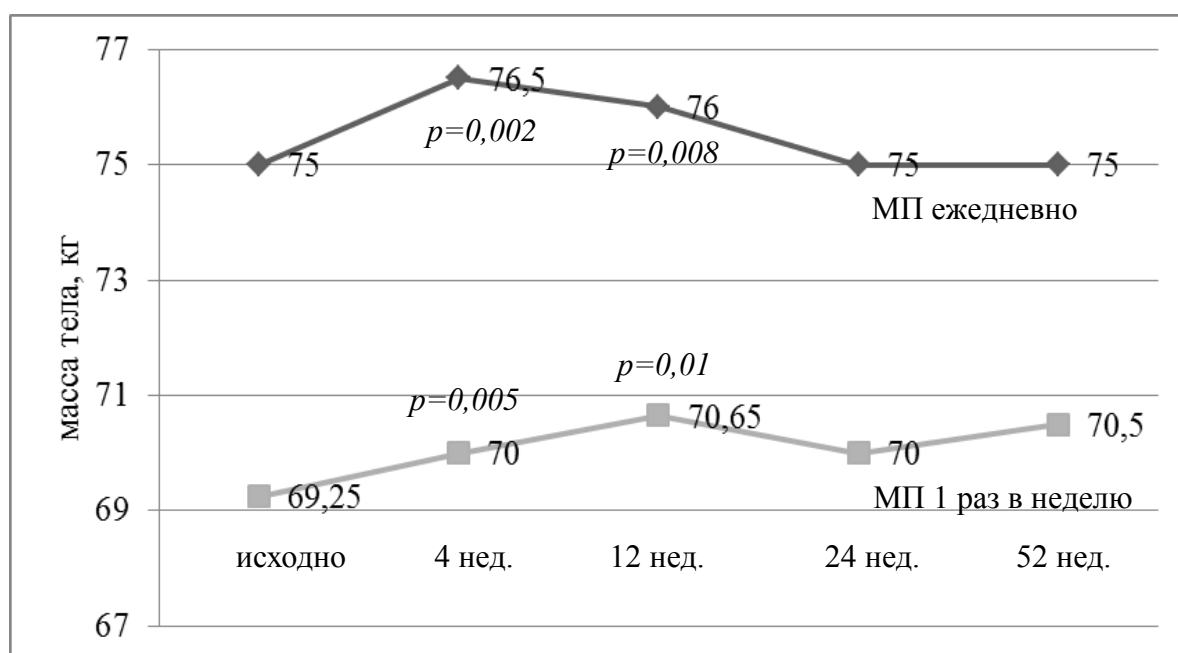
За период наблюдения в группе пациентов, получавших *пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно (группа 1)*, отмечено значимое повышение *массы тела*, зарегистрированное с 4 недели после отмены терапии и сохраняющееся таковым по 12 неделю: масса тела исходно (медиана и интерквартильный размах) - 75 [68,7; 88] кг vs. масса тела через 4 недели после отмены терапии - 76,5 [69,85;88] кг, ( $p=0,002$ ) vs. масса тела через 12 недель после отмены терапии - 76 [70,5; 90] кг, ( $p=0,008$ ). С 24 недели после отмены терапии разницы с исходной массой тела выявлено не было (масса тела исходно - 75 [68,7; 88] кг vs. масса тела через 24 недели после отмены терапии - 75 [63; 91] кг, ( $p=0,09$ ), vs. масса тела через 52 недели после отмены терапии - 75 [67; 90] кг, ( $p=0,12$ )) (рисунок 20). Максимальная прибавка массы тела в первой группе пациентов к 4 неделе после отмены терапии составила 9 кг, к 12 неделе после отмены терапии - 14 кг, зарегистрированной у одной и той же пациентки.

В группе пациентов, *получавших терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю (группа 2)*, за период наблюдения также выявлено достоверное увеличение *массы тела* с 4 недели после отмены терапии: исходно (медиана и интерквартильный размах) - 69,25 [59,5; 89,5] кг vs. через 4 недели после отмены терапии - 70 [62;95,5] кг, ( $p=0,005$ ). Статистически значимая разница сохранялась до 12 недели после отмены терапии: исходно - 69,25 [59,5; 89,5] кг vs. через 12 недель после отмены терапии - 70,65 [61;95,5] кг, ( $p=0,01$ ). С 24 недели после отмены терапии разницы с исходной массой тела, также как и в первой группе, выявлено не было (исходно - 69,25 [59,5; 89,5] кг vs. через 24 недели после отмены терапии - 70 [60; 91,5] кг, ( $p=0,75$ ), vs. через 52 недели после отмены терапии - 70,5 [60; 91] кг, ( $p=0,14$ )). Максимальная прибавка массы тела во второй

группе составила 10 кг и 11 кг к 4 и 12 неделям после отмены терапии, соответственно.

При сравнении массы тела между группами на протяжении всего периода наблюдения значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 14, рисунок 20).

**Рисунок 20. Динамика массы тела в обеих группах (сравнение с исходными значениями)**



### 3.3.3 Сравнение биохимических параметров сыворотки крови

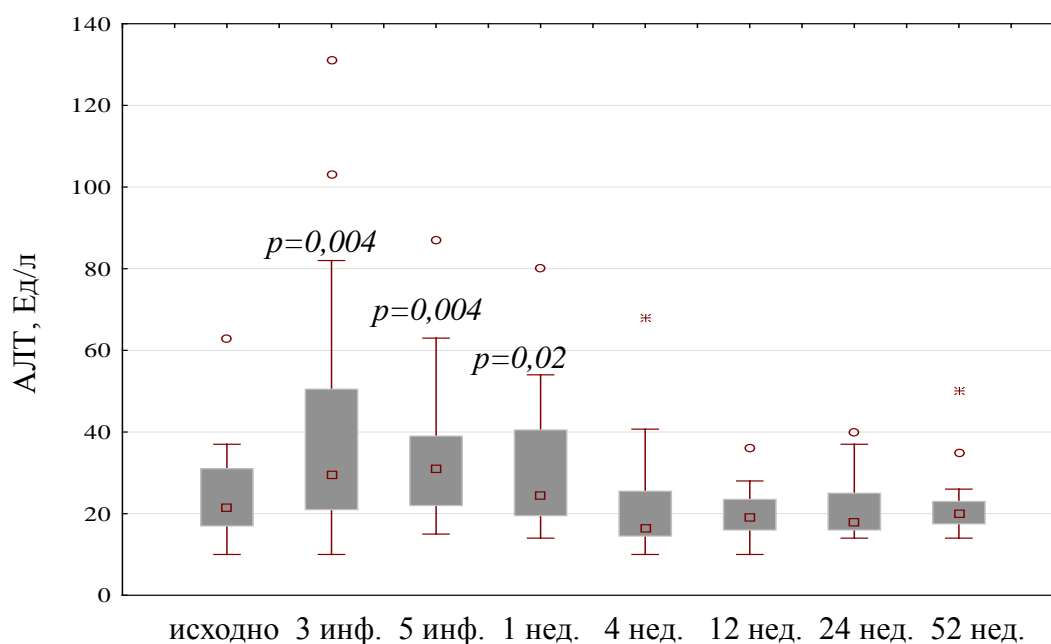
На начало исследования у всех пациентов обеих групп показатели креатинина, глюкозы, общего билирубина, ЩФ,  $\gamma$ -ГТ были в пределах нормы, уровни АЛТ и АСТ также были в пределах нормы и не достигали трехкратного превышения верхней границы нормы. Параметры клинического анализа крови, общего анализа мочи также были в пределах нормы. При этом по всем анализируемым биохимическим параметрам крови пациенты обеих групп достоверно не различались (таблица 14).

За период наблюдения в группе пациентов, получавших *пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно (группа 1)*, было выявлено достоверно

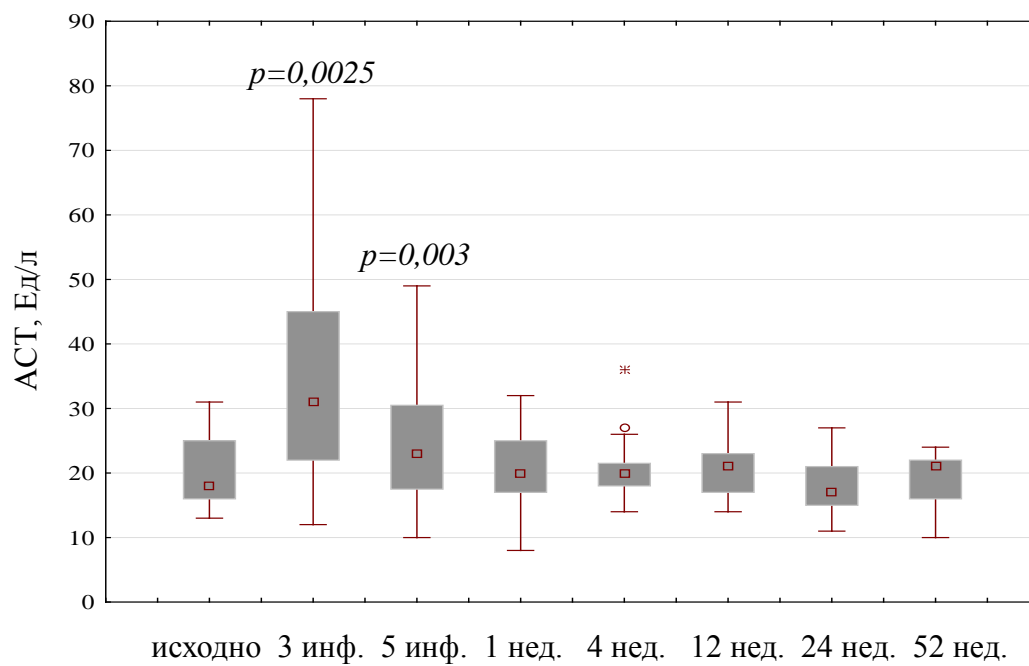
значимое повышение уровня *АЛТ* и *АСТ* после 3-й и 5-й инфузии метилпреднизолона и сохранение повышенного АЛТ еще через 1 неделю после окончания терапии по сравнению с исходными значениями (таблица 14): АЛТ исходно (медиана и интерквартильный размах) - 21,5 [17; 31] Ед/л vs. АЛТ после 3-й инфузии - 29,5 [21; 50,5] Ед/л ( $p=0,004$ ), vs. после 5-й инфузии - 28,5 [20,5; 38,5] Ед/л, ( $p=0,004$ ), vs. АЛТ через 1 неделю после отмены терапии - 25 [20; 38] Ед/л, ( $p=0,02$ ) (рисунок 21). АСТ исходно (медиана и интерквартильный размах) - 18 [16; 25] Ед/л vs. АСТ после 3-й инфузии - 31 [22; 45] Ед/л ( $p=0,0025$ ), vs. после 5-й инфузии - 23 [17,5; 30,5] Ед/л ( $p=0,03$ ) (рисунок 22).

Несмотря на статистически значимое повышение ферментов печени, трехкратного превышения верхней границы нормы выявлено не было, за исключением одного пациента, у которого после 3-й инфузии метилпреднизолона, при ежедневном режиме введения, было выявлено повышение уровня АЛТ до 131 Ед/л, при следующем измерении уровень АЛТ снизился до 63 Ед/л.

**Рисунок 21. Динамика АЛТ в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходными значениями)**



**Рисунок 22. Динамика АСТ в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходными значениями)**



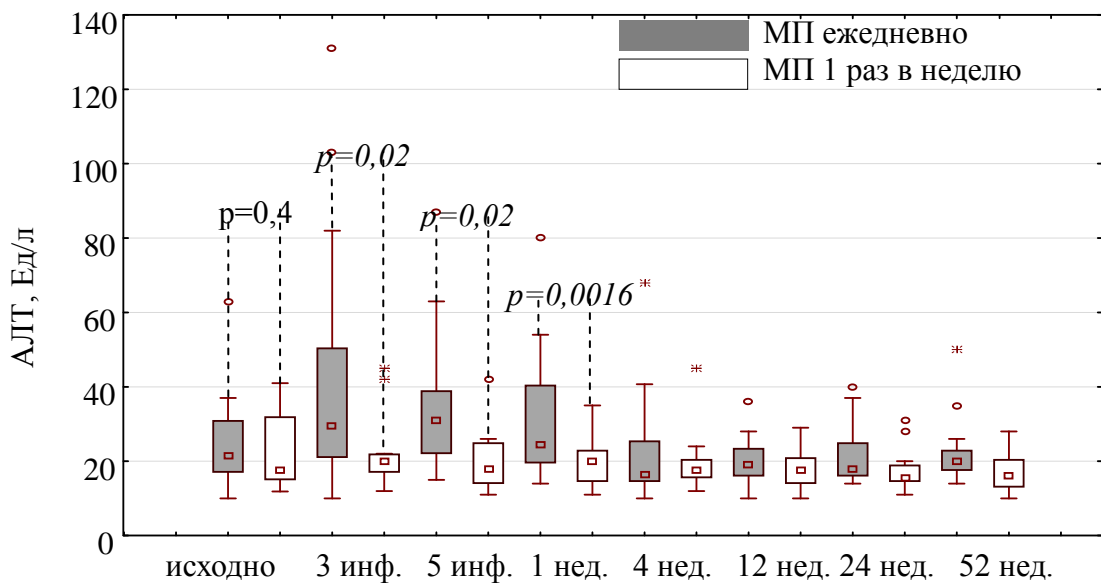
**Таблица 14. Динамика показателей безопасности в обеих группах**

Показатель	Исходно (медиана и интерквар- тильный размах)		После 3-й инфузии МП		После 5-й инфузии МП		Через 1 нед. отмены терапии		Через 4 нед. отмены терапии		Через 12 нед. отмены терапии		Через 24 нед. отмены терапии		Через 52 нед. отмены терапии	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
АЛТ, Ед/л	21,5 [17; 31]	18 [15; 33]	<b>29,5</b> <b>[21;</b> <b>50,5]*</b>	20 [17; 22]	<b>28,5</b> <b>[20,5;</b> <b>38,5]*</b>	18 [14; 25]	<b>25</b> <b>[20;</b> <b>38]*</b>	20 [14; 22]	16,5 [14,5; 25,5]	17,5 [15,5; 20,5]	18 [16; 23,5]	18,5 [14; 21]	18 [16; 25]	15,65 [14,5; 19]	20 [17,5; 23]	16 [13; 20,5]
АСТ, Ед/л	18 [16; 25]	20 [14,5; 25]	<b>31</b> <b>[22;</b> <b>45]*</b>	19 [14; 23]	<b>23</b> <b>[17,5;</b> <b>30,5]*</b>	16 [14; 24]	20,5 [17; 24,5]	17 [13; 22]	20 [18; 21,5]	18 [16; 20]	21 [17; 23]	15 [14; 20]	17 [15; 21]	18 [15; 22]	21 [16; 22]	18 [16; 21]
γ-ГТ, Ед/л	26,5 [17; 38]	23 [13; 34,5]	<b>30</b> <b>[20;</b> <b>40]*</b>	22,5 [18; 36,5]	<b>30</b> <b>[20;</b> <b>40]*</b>	21 [18; 42]	<b>33,8</b> <b>[20;</b> <b>44,5]*</b>	23 [18,5; 42,81]	25 [17; 41]	20 [16; 36]	23 [18; 32]	21 [15; 30]	25,5 [16; 31]	18,5 [13,5; 28]	23 [17; 32]	19 [17; 24]
ЩФ, Ед/л	85,5 [68; 95]	84 [60; 156]	77,5 [68; 95]	72 [59; 134]	73 [60,5; 87]	78 [61; 136]	80 [68; 93]	77 [64; 180]	85,5 [64,5; 106,5]	78,5 [63; 156,5]	81 [71; 100]	90 [68,5; 143,5]	83 [74,5; 96,5]	96 [54; 135]	82 [69; 89]	81 [65; 120]
О.билирубин, мг/дл	0,6 [0,5; 1]	0,6 [0,5; 0,7]	0,65 [0,5; 0,95]	0,7 [0,6; 0,8]	0,55 [0,4; 0,8]	0,6 [0,45; 0,8]	0,7 [0,6; 1,0]	0,65 [0,5; 0,8]	0,75 [0,6; 1]	0,6 [0,45; 0,75]	0,7 [0,6; 1]	0,7 [0,6; 0,85]	0,8 [0,5; 1]	0,75 [0,5; 0,85]	0,7 [0,5; 0,8]	0,7 [0,5; 0,8]
Креатинин, мг/дл	0,9 [0,8; 1]	1,0 [0,75; 1,045]	0,9 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1]	0,85 [0,8; 1,05]	0,85 [0,8; 0,9]	0,9 [0,9; 0,1]	0,9 [0,75; 1]	0,9 [0,79; 1]	0,87 [0,8; 1]	0,94 [0,8; 1]	0,85 [0,7; 0,95]	0,85 [0,75; 1,1]	0,9 [0,7; 1]	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,7; 1]
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,4]	4,9 [4,6; 5,3]	<b>5,4</b> <b>[4,6;</b> <b>6,1]*</b>	5,1 [4,7; 5,6]	4,6 [4,0; 5,7]	<b>5,4</b> <b>[4,9;</b> <b>5,8]*</b>	5,2 [4,5; 5,5]	4,9 [4,8; 5,5]	4,8 [4,2; 5,2]	4,9 [4,5; 5,4]	4,9 [4,4; 5,4]	5,0 [4,6; 5,4]	4,9 [4,4; 5,5]	4,8 [4,4; 4,9]	4,7 [4,4; 5,1]	4,8 [4,4; 4,9]

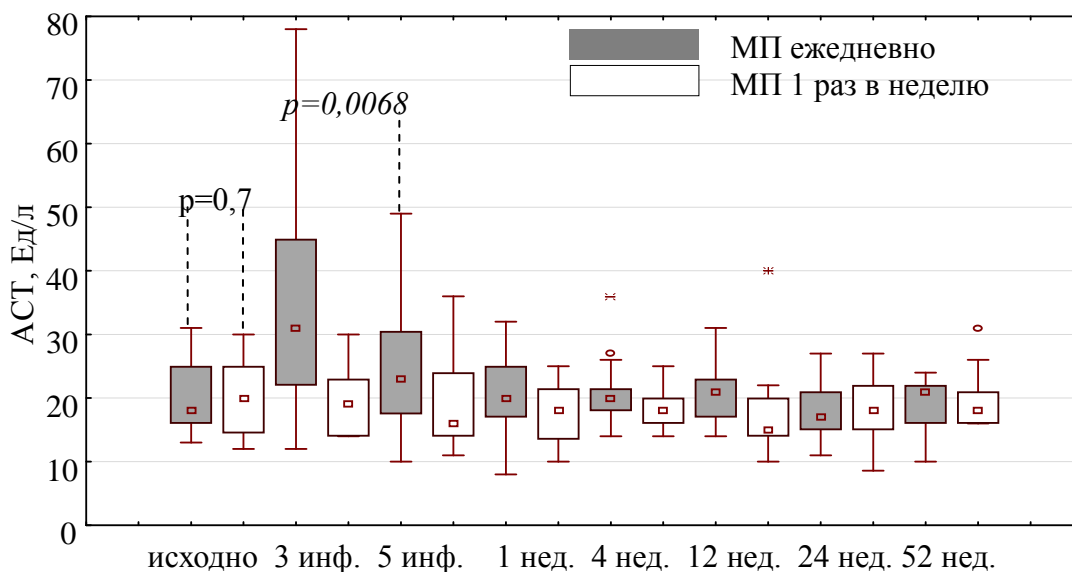
\*Достоверно значимые отличия при сравнении с исходными данными.

В группе пациентов, получавших *пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю (группа 2)*, уровни АЛТ и АСТ значимо не отличались на протяжении всего периода наблюдения и не достигали трехкратного превышения верхней границы нормы. При межгрупповом сравнении в первой группе был выявлен достоверно более высокий уровень АЛТ после 3-й, 5-й инфузий МП и через 1 неделю после отмены терапии (рисунок 23), и более высокий уровень АСТ после 3-й инфузии МП по сравнению со второй группой (рисунок 24).

**Рисунок 23. Динамика АЛТ в обеих группах**



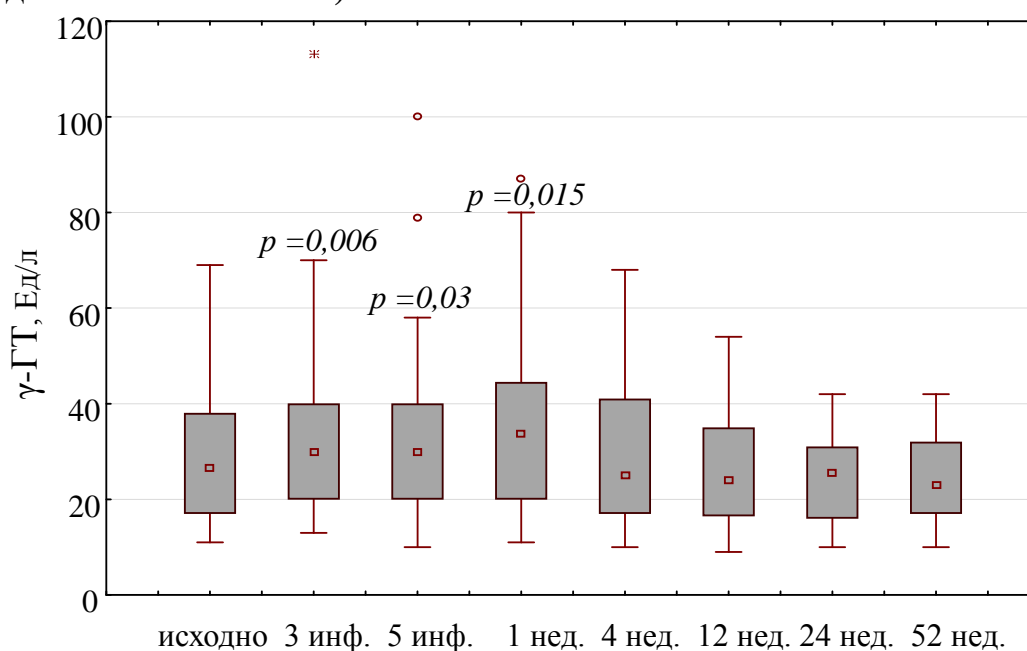
**Рисунок 24. Динамика АСТ в обеих группах**





При внутригрупповом сравнении в группе пациентов, получавших **пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно (1 группа)**, по уровню  $\gamma$ -ГТ, также было выявлено статистически значимое повышение уровня  $\gamma$ -ГТ после 3-й инфузии, сохраняющееся таковым до первой недели после отмены терапии, с 4 недели разницы по  $\gamma$ -ГТ выявлено не было по сравнению с исходными значениями:  $\gamma$ -ГТ исходно - 26,5 [17; 38] Ед/л vs. 30 [20; 40] Ед/л после 3-й инфузии МП ( $p=0,007$ ); vs. 30 [20; 40] Ед/л после 5-й инфузии; vs. 33,8 [20; 44,5] Ед/л через 1 неделю после отмены терапии ( $p=0,007$ ); vs. 25 [17; 41] Ед/л через 4 недели после отмены терапии ( $p=0,43$ ) (рисунок 25).

**Рисунок 25. Динамика  $\gamma$ -ГТ в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходными значениями)**



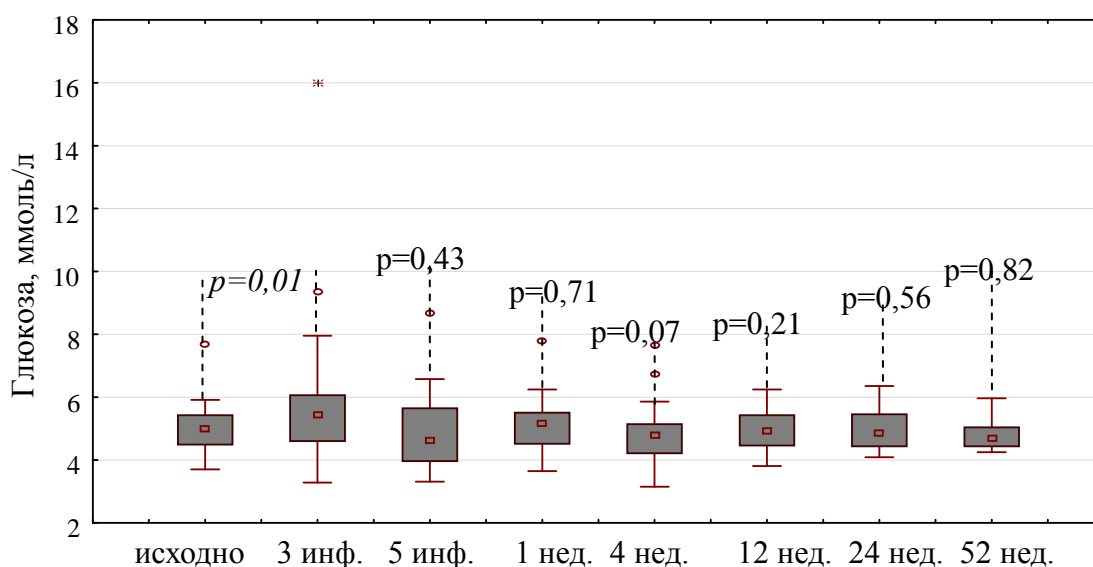
В группе пациентов, получавших **пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю (группа 2)**, на протяжении всего периода наблюдения значимого повышения  $\gamma$ -ГТ отмечено не было. Межгрупповой разницы также выявлено не было.

По уровню **ЩФ и общего билирубина** достоверного повышения на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах отмечено не было. Межгрупповая разница не выявлена.

Также на протяжении всего периода наблюдения по уровню **креатинина** ни внутри, ни между группами достоверно значимых отличий выявлено не было.

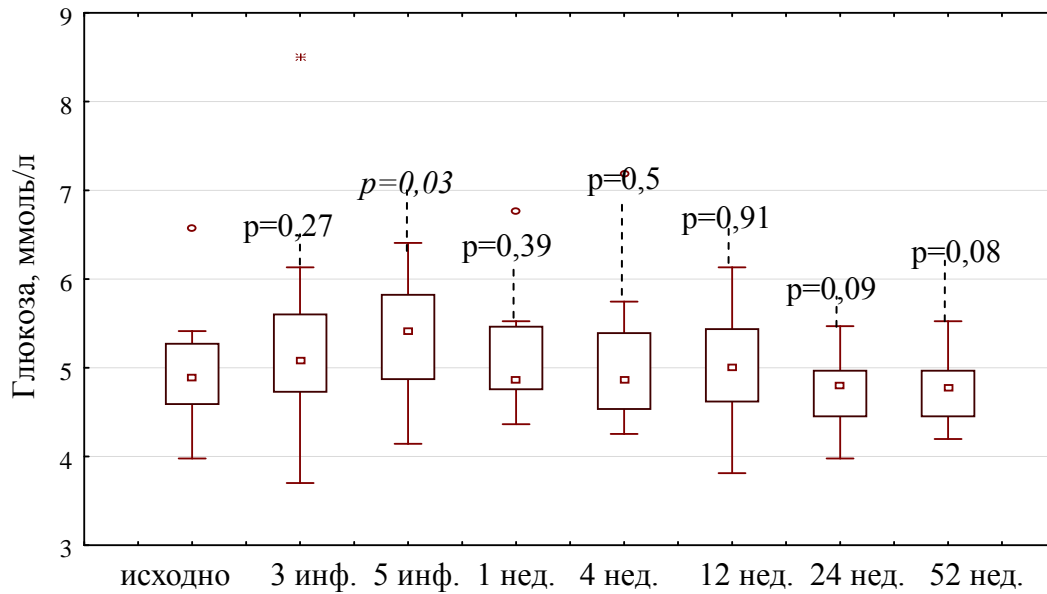
При анализе уровня **тощаковой гликемии** было зафиксировано повышение уровня гликемии **в первой группе** после 3-й инфузии МП: 5,0 [4,47; 5,44] ммоль/л vs. 5,46 [4,58; 6,08] ммоль/л ( $p=0,01$ ), максимально до 16 ммоль/л у пациента с сахарным диабетом 2 типа, что потребовало добавление инъекций инсулина короткого действия к уже получаемой терапии метформином и глимепиридом (рисунок 26).

**Рисунок 26.** Динамика уровня гликемии натощак в группе ежедневного введения МП (сравнение с исходными значениями)



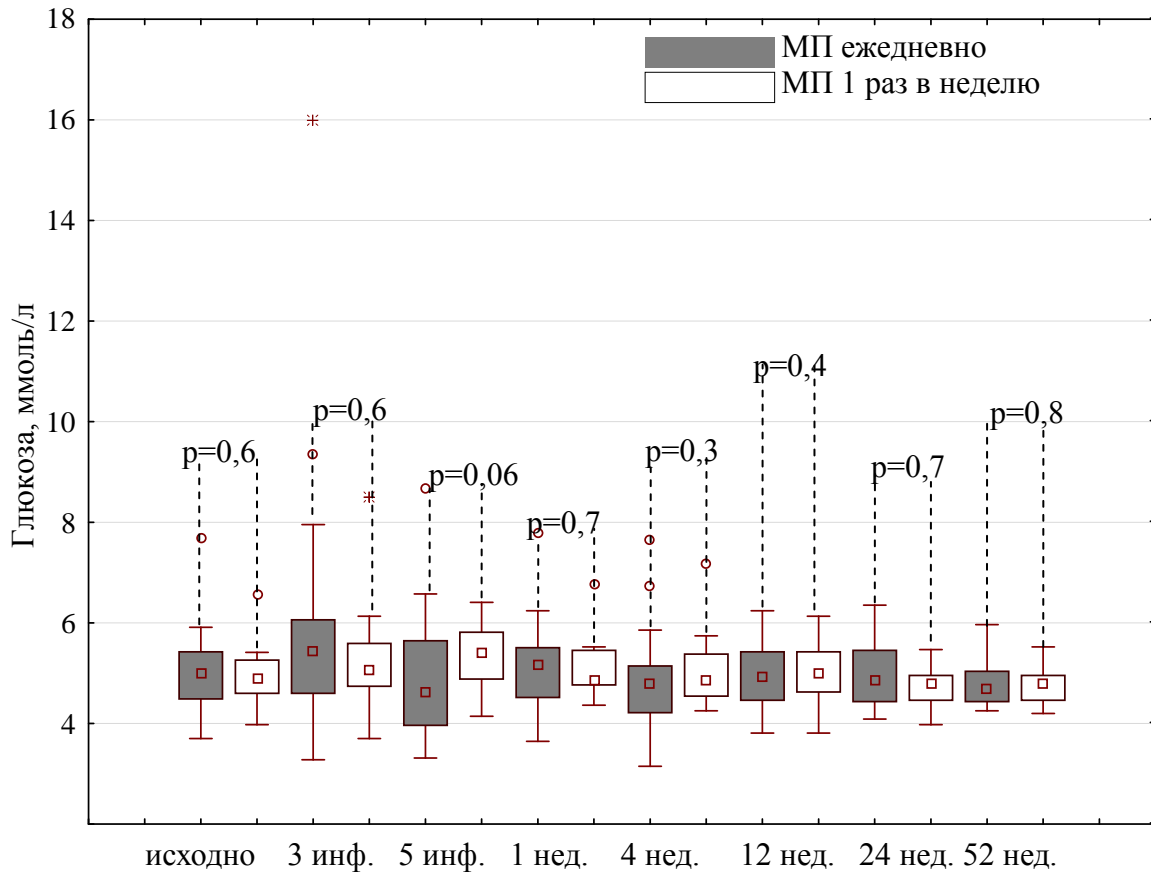
**Во второй группе** было выявлено достоверно значимое повышение **тощаковой гликемии** после 5-й инфузии метилпреднизолона: гликемия исходно - 4,88 [4,58; 5,28] ммоль/л vs. 5,08 [4,72; 5,6] ммоль/л после 3-й инфузии МП ( $p=0,27$ ); vs. 5,41 [4,86; 5,83] ммоль/л после 5-й инфузии МП ( $p=0,03$ ) (рисунок 27).

**Рисунок 27. Динамика уровня гликемии натощак в группе еженедельного введения МП (сравнение с исходным значением)**



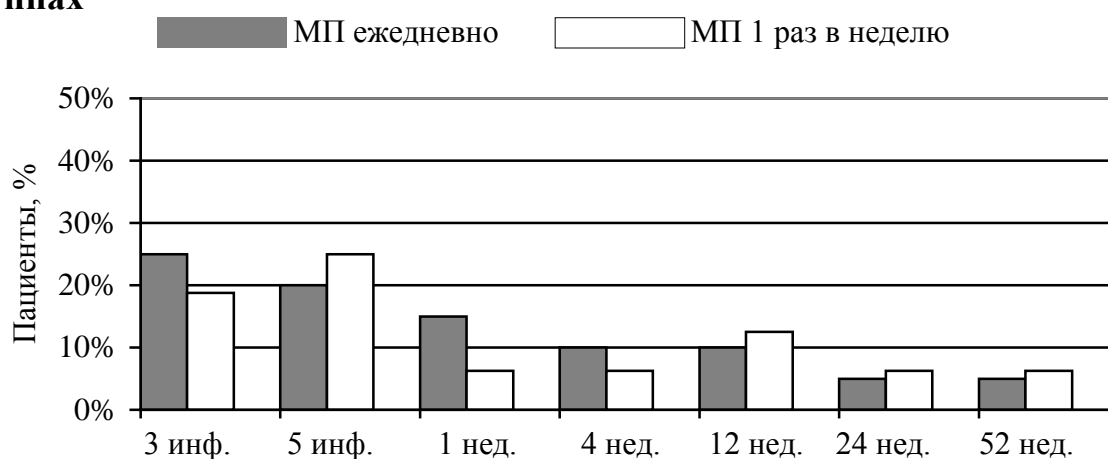
Однако межгрупповой разницы по уровню гликемии на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было (рисунок 28).

**Рисунок 28. Динамика уровня гликемии натощак в обеих группах**



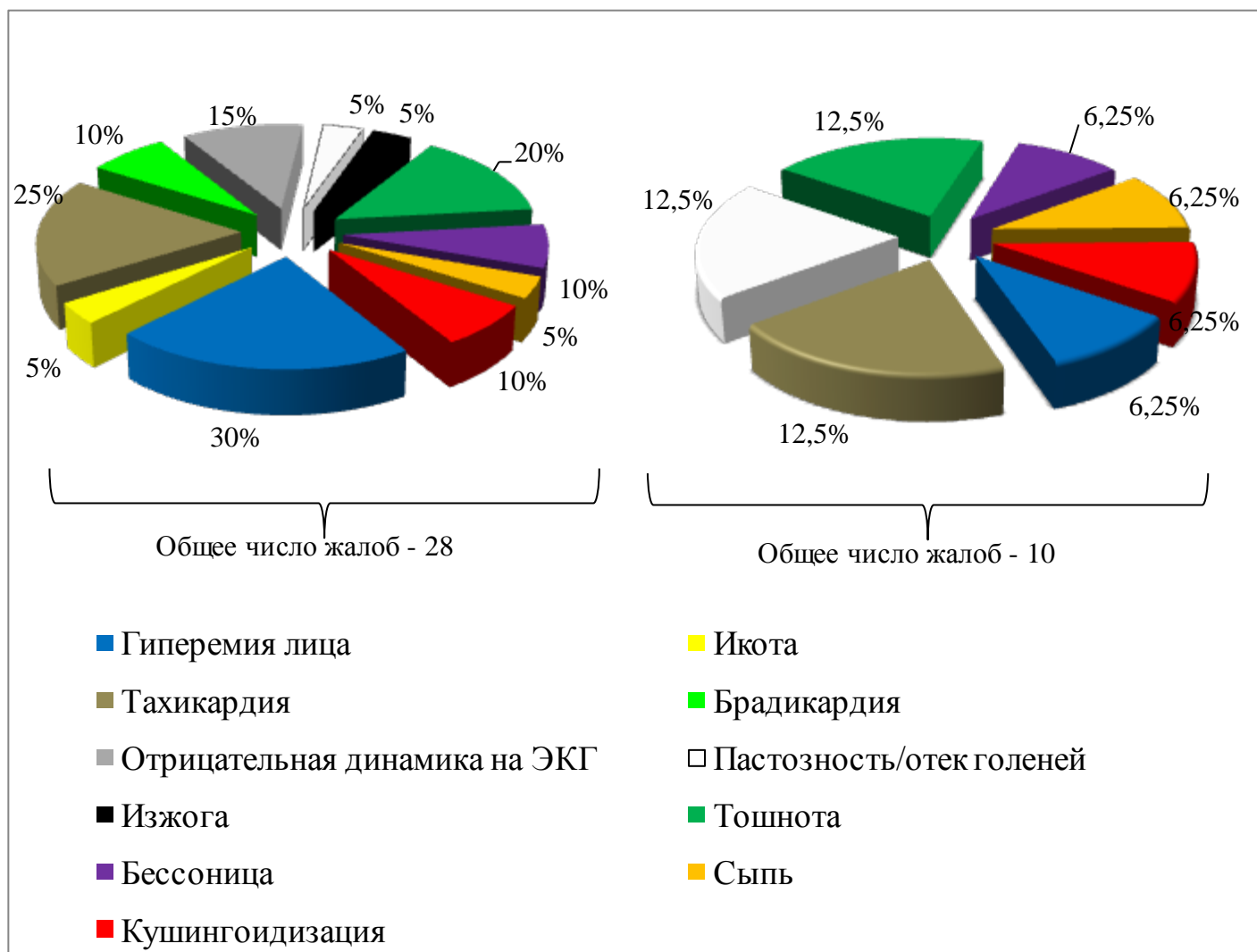
С учетом включенных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нарушение углеводного обмена (гликемия плазмы венозной крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л) в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения было выявлено у нескольких пациентов (рисунок 29). При этом было выявлено, что относительный риск развития нарушения углеводного обмена в 2,4 раза выше в первой группе, чем во второй. Однако, ДИ для относительного риска составляет [0,27; 20,92],  $p=0,39$ , что говорит об отсутствии статистической разницы между группами по риску развития нарушения углеводного обмена.

**Рисунок 29. Клинически значимое повышение уровня гликемии в обеих группах**



Исходя из механизма действия глюкокортикоидов, пульс-терапия метилпреднизолоном обладает хорошо изученными побочными эффектами и осложнениями. **Жалобы**, предъявляемые пациентами на фоне лечения или в ближайшее время после его окончания (у некоторых пациентов развивались несколько побочных эффектов), представлены на рисунке 30.

Рисунок 30. Другие побочные эффекты у пациентов обеих групп



Три пациента из первой группы в течение первых двух суток после окончания курса пульс-терапии предъявляли жалобы на боль в прекардиальной области, на ЭКГ была зафиксирована отрицательная динамика в задне-боковой стенке миокарда, верхушке и перегородочной области. Все пациенты были консультированы в ОИТиР, данных за ОКС получено не было (повышение концентрации тропонина I выявлено не было). Тем не менее, для более тщательного наблюдения двое пациентов были госпитализированы в ОИТиР. У одной из пациенток первой группы после 4-й инфузии МП была зарегистрирована выраженная брадикардия (ЧСС-39 уд. в мин), в последующем ЧСС нормализовалась.

### 3.4 Оценка экономической составляющей двух режимов пульс-терапии

На основании тарифов на медицинские услуги, введенные в действие с 01.11.2013, утвержденные приказом Московского Городского Фонда ОМС от 01.11.2013 № 162, нами была рассчитана приблизительная стоимость ведения каждого пациента с использованием двух режимов пульс-терапии, при условии, что пациенты в группе ежедневного введения метилпреднизолона проходили лечение в стационаре с последующим наблюдением в амбулаторно-поликлиническом звене. С учетом этих условий, затраты на лечение и наблюдение в группе ежедневного введения МП включали в себя стоимость 5 гр. метилпреднизолона, стоимость койко-дня в клинике эндокринологии (в среднем 14 дней), стоимость регулярной оценки параметров безопасности лечения после выписки из стационара (7 параметров в б/х анализе крови, ЭКГ, консультации специалистов (эндокринолога и офтальмолога)). Исследования, проводимые в период госпитализации, были включены в стоимость койко-дня. Таким образом, суммарные затраты на каждого пациента в группе ежедневного введения МП (период госпитализации и наблюдения (1 год)) составили 31141 руб. 28 коп.

Пациенты в группе еженедельного введения метилпреднизолона получали 3 инъекции МП в стационаре (21 день), а оставшиеся две - в амбулаторно-поликлиническом звене. Исследования, проводимые в период госпитализации, были включены в стоимость койко-дня. Суммарные затраты на каждого пациента в этой группе составили 43791 руб. 56 коп. Таким образом, стоимость лечения во второй группе оказалась в 1,5 раза выше, чем в первой группе (таблица 15).

**Таблица 15. Стоимость лечения в обеих группах**

Услуги	Стоимость одной услуги (руб.)	Частота проводимых исследований		Общая стоимость услуг (руб.)	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Стоимость препарата	800	5	5	4000	4000
Койко-день	1700	14	21	23800	35700
В/в инъекция	96,2	0	2	0	192,4
АЛТ	30,96	5	6	154,8	185,76
АСТ	32,3	5	6	161,5	193,8
ЩФ	140,83	5	6	704,15	844,98

Продолжение таблицы 15

Билирубин	45,17	5	6	225,85	271,02
γГТ	35,07	5	6	175,35	210,42
Глюкоза	63,89	5	6	319,45	383,34
Креатинин	8,65	5	6	43,25	51,9
ЭКГ	88,79	1	2	88,79	177,58
Прием эндокринолога (первичный)	134,1	1	1	134,1	134,1
Прием эндокринолога (повторный)	112,22	5	6	561,1	673,32
Прием офтальмолога (первичный)	156,84	1	1	156,84	156,84
Прием офтальмолога (повторный)	123,22	5	5	616,1	616,1
Итого				<b>31141,28</b>	<b>43791,56</b>

Если же допустить, что в группе еженедельного введения метилпреднизолона пациенты получали лечение только в амбулаторно-поликлиническом звене (без госпитализации в стационар), то стоимость койко-дня была бы заменена на стоимость внутривенного введения метилпреднизолона. То в этом случае суммарные затраты на каждого пациента во 2 группе составили бы 9383 руб.70 коп., что в 3,3 раз ниже стоимости лечения в 1 группе (табл. 16).

**Таблица 16. Стоимость лечения в обеих группах (при условии, что в группе еженедельного введения МП лечение проводилось в амбулаторно-поликлиническом звене)**

Услуги	Стоимость одной услуги (руб.)	Частота проводимых исследований		Общая стоимость услуг (руб.)	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Стоимость препарата	800	5	5	4000	4000
Койко-день	1700	14	0	23800	0
В/в инъекция	96,2	0	5	0	481
АЛТ	30,96	5	8	154,8	247,68
АСТ	32,3	5	8	161,5	258,4
ЩФ	140,83	5	8	704,15	1126,64
Билирубин	45,17	5	8	225,85	361,36
ГГТ	35,07	5	8	175,35	280,56
Глюкоза	63,89	5	8	319,45	511,12
Креатинин	8,65	5	8	43,25	69,2
ЭКГ	88,79	1	4	88,79	355,16
Прием эндокринолога (первичный)	134,1	1	1	134,1	134,1

Продолжение таблицы 16

Прием эндокринолога (повторный)	112,22	5	7	561,1	785,54
Прием офтальмолога (первичный)	156,84	1	1	156,84	156,84
Прием офтальмолога (повторный)	123,22	5	5	616,1	616,1
Итого				<b>31141,28</b>	<b>9383,7</b>

Учитывая одинаковую эффективность двух режимов пульс-терапии, проводился расчет анализа «минимизации затрат» (СМА – cost minimization analysis / СМА-анализ) двух режимов пульс-терапии по следующей формуле:

$CMA = DC_1 - DC_2$ , где:  $CMA$  — показатель разницы затрат;  $DC_1$  — прямые затраты при использовании метилпреднизолона в ежедневном режиме;  $DC_2$  — прямые затраты при использовании метилпреднизолона в еженедельном режиме.  
 $CMA = 31141 \text{ руб. } 28 \text{ коп.} - 9383 \text{ руб. } 7 \text{ коп.} = 21757 \text{ руб. } 58 \text{ коп.}$

При этом не учитывалась стоимость непрямых затрат, включающих расходы на дополнительные диагностические (лабораторные и инструментальные) исследования, затраты на коррекцию побочных эффектов пульс-терапии (гипергликемии, повышения АД, госпитализация в ОИТиР). А поскольку большинство из них было зарегистрировано в 1 группе, то стоимость ведения таких пациентов существенно повышается. Таким образом, фармакоэкономический СМА-анализ показал, что наименьшей стоимостью обладает использование пульс-терапии в еженедельном режиме при условии проведения ее в амбулаторно-поликлиническом звене.



#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение эндокринной офтальмопатии остается краеугольным камнем на стыке эндокринологии и офтальмологии. В большинстве случаев эндокринная офтальмопатия имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии, однако в отдельных случаях, в связи с ухудшением или полной потерей зрения, может привести к инвалидизации. Как правило, болезнь поражает лиц трудоспособного возраста (35-60 лет), значительно ухудшая качество жизни, что имеет не только медицинское, но и социальное значение. Методом выбора при активной фазе ЭОП средней тяжести или тяжелого течения остается терапия глюкокортикоидами (ГК), а именно пульс-терапия метилпреднизолоном, что отражено в последнем консенсусе по лечению пациентов с ЭОП (EUGOGO, 2007 г.) [2].

В ходе нашего исследования оказалось, что практически каждому восьмому пациенту с ЭОП требуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном. Мы провели проспективное рандомизированное исследование, в котором оценили и сравнили эффективность и безопасность двух режимов пульс-терапии метилпреднизолоном с одинаковой кумулятивной дозой у пациентов с эндокринной офтальмопатией: введение 1000 мг метилпреднизолона 1 раз в день в течение 5 дней и введение 1000 мг метилпреднизолона 1 раз в неделю в течение 5 недель.

Согласно данным литературы, выбор антитиреоидного препарата и режим его приема, также как и тиреоидэктомия [45] не оказывают влияние на ЭОП. В нашем исследовании 29 пациентов получали ту или иную схему тиреостатической терапии, 7 пациентов имели в анамнезе тиреоидэктомию и в настоящее время получали терапию левотироксином натрия. На протяжении всего периода наблюдения обе группы достоверно не различались по уровню ТТГ.

Другим фактором, влияющим на исход лечения, является курение. У курящих пациентов с болезнью Грейвса значительно чаще развивается тяжелая офтальмопатия с более низкой частотой положительных ответов на иммуносупрессивную терапию. В нашем исследовании количество курящих

пациентов в первой группе было чуть ниже, чем во второй: в первой группе – 7 курящих (35%), во второй – 8 (50%) курящих,  $p=0,28$ . Кроме того, на успех проводимого лечения оказывает влияние длительность ЭОП и ее активность. В нашем исследовании длительность офтальмопатии в первой группе составляла (медиана и интерквартильный размах) 9 [5; 18] месяцев, во 2-й – 6,5 [3,5; 17] месяцев, однако,  $p=0,5$ .

Уточнение активности офтальмопатии является одним из ключевых факторов, на основании которого принимается решение о назначении иммуносупрессивной терапии. Наиболее простым методом определения активности ЭОП является шкала клинической активности (CAS), предложенная Mourits M. По этой шкале активность определяется суммой баллов имеющихся симптомов. В нашем исследовании на основании указанной шкалы офтальмопатию считали активной при наличии 3-х баллов и более, что соответствует общепринятым положениям.

Согласно данным литературы, наиболее распространенной схемой пульс-терапии при ЭОП является терапия с введением метилпреднизолона 1 раз в неделю в той или иной дозировке. В последнем из исследований, проведенным L. Bartalena, показано, что оптимальная суммарная доза метилпреднизолона при лечении активной ЭОП тяжелого и умеренно тяжелого течения составляет 7,47 гр. и 4,98 гр., соответственно. Согласно данным консенсуса EUGOGO (2007 г.), относительно безопасной дозировкой является доза метилпреднизолона менее 8 гр. Анализируя истории болезни пациентов с ЭОП, находящихся на лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, было обнаружено, что наиболее частой схемой пульс-терапии явилось внутривенное введение 1 гр. метилпреднизолона ежедневно в течение 3-5 дней. Учитывая ключевые отличия по ведению пациентов с ЭОП, мы провели сравнение «короткой» пульс-терапии и «длинной» пульс-терапии метилпреднизолоном.

Объективная оценка эффективности лечения является большой проблемой в связи с отсутствием общепринятых критериев. В нашем исследовании для оценки эффективности терапии мы изучали динамику активности офтальмопатии,

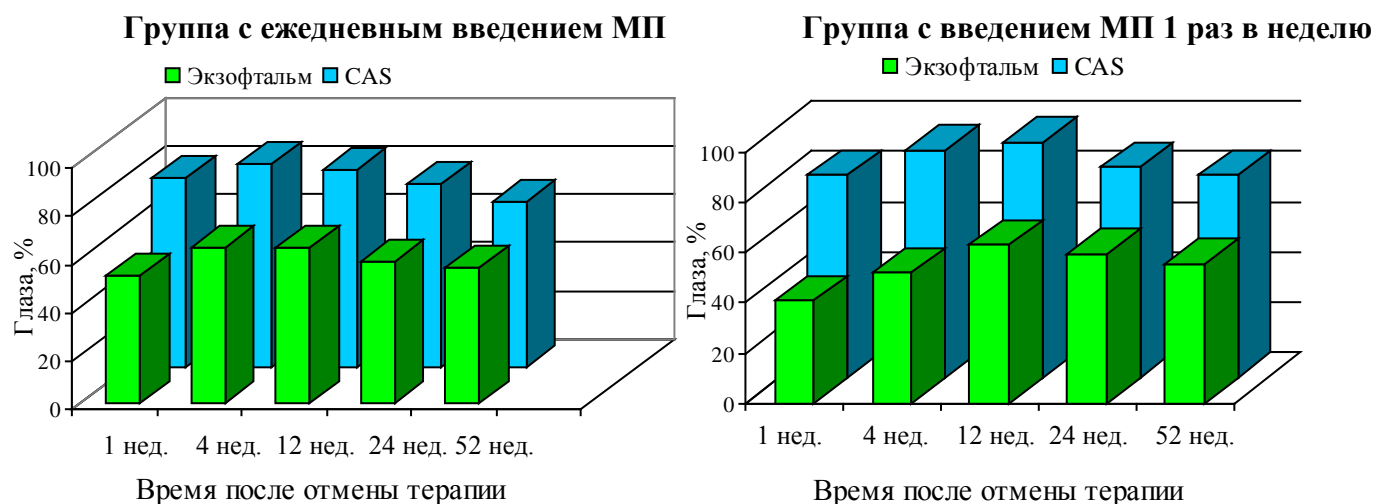
выраженности экзофтальма и степени диплопии. При этом, опираясь на данные литературы, за клинически значимое снижение активности офтальмопатии было принято снижение по шкале CAS на 3 и более балла, за клинически значимое снижение экзофтальма было принято уменьшение на 2 мм и более, а клинически значимое снижение диплопии считалось при снижении ее степени на 1 балл и более.

На начало исследования пациенты обеих групп не различались по активности офтальмопатии и выраженности экзофтальма, тогда как по степени диплопии было выявлено различие – диплопия в 1-ой группе была более выраженной (3 балла vs. 2,5 балла) [ $p=0,02$ ]. Однако по числу пациентов с диплопией группы между собой не различались. Исходно в 1-ой группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, количество баллов по шкале CAS составило 4 [3; 5] балла. Экзофтальм у пациентов данной группы составил 22 [20; 25] мм, диплопия – 3 балла. Во 2-ой группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном еженедельно, исходно количество баллов по шкале CAS составило 4 [4; 4] балла. В этой же группе экзофтальм составил 20,5 [20; 23] мм, диплопия – 2,5 балла.

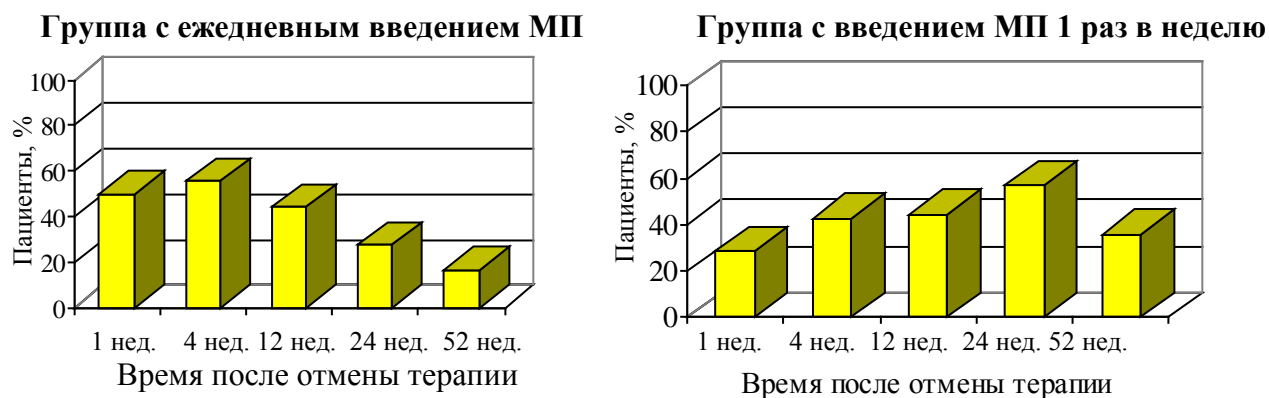
По результатам нашего исследования, положительный эффект терапии был зарегистрирован в обеих группах уже через 1 неделю после прекращения терапии: снижение активности (уменьшении периорбитального отека, хемоза, ретробульбарной боли, инъекции конъюнктивы, покраснения век), при этом достоверных различий между группами выявлено не было. Данный эффект обусловлен действием глюкокортикоидов: снижением сосудистой проницаемости, стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением экссудации, снижением накопления в тканях лейкоцитов, нарушением дифференцировки моноцитов в макрофаги, подавлением синтеза и секреции гликозаминогликанов фибробластами орбиты. При этом у большинства пациентов обеих групп клинически значимое снижение активности по шкале CAS (снижение по шкале CAS на 3 балла и более) произошло на 4 и 12 неделе после окончания пульс-терапии МП (рисунок 7).

В обеих группах параллельно снижению активности офтальмопатии происходило уменьшение выраженности экзофтальма. У большинства пациентов, получавших пульс-терапию МП в ежедневном режиме, клинически значимое уменьшение экзофтальма (уменьшение степени экзофтальма на 2 мм и более) произошло на 4 и 12 неделе после окончания терапии. Тогда как у большинства пациентов, получавших пульс-терапию в еженедельном режиме, максимальный клинический эффект по уменьшению экзофтальма был достигнут на 12 и 24 неделе после окончания пульс-терапии МП (рисунок 31).

**Рисунок 31. Клинически значимое снижение активности офтальмопатии и выраженности экзофтальма в обеих группах**



В отношении влияния на диплопию, в 1-ой группе снижение степени диплопии было выявлено уже через 1 неделю после прекращения лечения (рисунок 13) и у большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 1 и 4 неделе после окончания пульс-терапии МП. Во 2-ой группе статистически значимое снижение степени диплопии было зарегистрировано с 4 недели после отмены терапии и сохранялось в течение последующих 20 недель, при этом у большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 12 и 24 неделях после окончания пульс-терапии МП (рисунок 32).

**Рисунок 32. Клинически значимое снижение диплопии в обеих группах**

Таким образом, в группе ежедневного введения МП у большинства пациентов выраженное снижение активности ЭОП и степени экзофтальма было достигнуто на 4 и 12 неделе после отмены терапии, а диплопии на 1 и 4 неделе. В группе введение МП 1 раз в неделю у большинства пациентов выраженное снижение активности ЭОП, также как и в первой группе, произошло на 4 и 12 неделе после отмены терапии, а значимое снижение степени экзофтальма и диплопии было достигнуто на 12 и 24 неделе после отмены терапии.

Полученные нами данные соответствуют данным литературы, согласно которым эффективность пульс-терапии МП при эндокринной офтальмопатии составляет 77-88%. При этом в большинстве исследований оценка эффективности терапии проводилась на 12 неделе лечения. В нашей работе к 12 неделе после окончания пульс-терапии МП клинически значимое снижение активности ЭОП было достигнуто в 81,6% случаев (глаз) в группе ежедневного введения МП (первая группа) и в 93,5% случаев (глаз) в группе введения МП 1 раз в неделю (вторая группа). В последующем в обеих группах произошло ухудшение и к концу наблюдения стойкий эффект пульс-терапии в отношении снижения активности ЭОП сохранился в 68,4% случаев (глаз) в первой группе и 80,6% случаев (глаз) во второй группе (достоверной разницы между группами выявлено не было).

Также согласно данным литературы, пульс-терапия МП менее эффективна в отношении снижения степени экзофтальма и диплопии, что также подтверждают результаты нашего исследования. К 12 неделе после окончания

пульс-терапии МП в первой группе снижение экзофтальма было выявлено в 64,7% случаев (глаз), а во второй в 62,9%. В последующем, параллельно усилению активности ЭОП произошло и ухудшение степени экзофтальма: к концу наблюдения (52 неделя после окончания лечения) в первой группе достигнутый эффект сохранился в 55,8% случаев (глаз), во второй – в 55,6%. И тем не менее, достоверной разницы между группами выявлено не было.

В отношении уменьшения диплопии пульс-терапия показала себя еще менее эффективной, чем в снижении степени экзофтальма, что также подтверждается данными литературы. В первой группе пациентов снижение степени диплопии было достигнуто у 55,6% пациентов, а к концу наблюдения эффект сохранился лишь у 16,7% пациентов. Во второй группе снижение диплопии было выявлено у 57,1% пациентов, к концу наблюдения лишь у 35,2% сохранился достигнутый эффект (достоверной разницы между группами выявлено не было).

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что лечение метилпреднизолоном в дозе 5000 мг за курс, является одинаково эффективным вне зависимости от продолжительности курса лечения (ежедневное или еженедельное введение). Тем не менее, в группе еженедельной пульс-терапии зафиксировано меньшее число рецидивов офтальмопатии после прекращения терапии.

Несмотря на то, что препаратами выбора для лечения активной ЭОП являются глюкокортикоиды, их применение сопровождается побочными эффектами: кушингоидизация, нарушение углеводного обмена, обострение хронических инфекций, артериальная гипертензия, поражение слизистой ЖКТ, депрессия, гепатит. В нашем исследовании в группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном в ежедневном режиме, общее количество жалоб было больше, чем в группе еженедельного введения метилпреднизолона (28 vs. 10). Более того, только в 1-ой группе была зафиксирована отрицательная клиническая картина наряду с отрицательной динамикой на ЭКГ (3 пациента). Как в первой, так и во второй группе было зарегистрировано повышение массы тела. В первой группе, в отличие от второй, выявлено значимое повышение

уровней АЛТ, АСТ и  $\gamma$ -ГТ и уровня АД в период проведения пульс-терапии. При анализе уровня тощачковой гликемии было зафиксировано ее значимое повышение: в 1-ой группе после 3-й инфузии метилпреднизолона, во 2-ой – после 5-й инфузии. Основные побочные эффекты пульс-терапии, выявленные в нашей работе, согласуются с данными литературы, за исключением, отрицательной динамики на ЭКГ. Что можно объяснить двумя фактами: во-первых, в нашей работе метилпреднизолон вводился ежедневно, тогда как, в большинстве других работ, препарат вводился через день или 1 раз в неделю; во-вторых, в подавляющем большинстве работ нет указаний о проведении ЭКГ в динамике.

Таким образом, учитывая одинаковую эффективность двух режимов пульс-терапии, для уменьшения частоты рецидивов и возникновения побочных эффектов, оправдано назначение пульс-терапии в еженедельном режиме в суммарной дозе, равной 5 гр. Однако, для достижения более быстрого эффекта при лечении активной тяжелой формы ЭОП (оптическая нейропатия/поражение роговицы), вероятно, оправдано введение препарата ежедневно, возможно с последующим переходом на режим 1 раз в неделю. Для подтверждения последней гипотезы требуются дальнейшие исследования. Кроме того, учитывая необходимость госпитализации и коррекцию побочных эффектов, стоимость лечения ежедневным введением метилпреднизолона в 3,3 раза выше стоимости его еженедельного введения.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное (1000 мг каждый день, N5), так и еженедельное введение метилпреднизолона в виде пульс-терапии (1000 мг 1 раз в неделю, N5) в большей степени сопровождается уменьшением активности заболевания и в меньшей степени уменьшением тяжести офтальмопатии.
2. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное (1000 мг каждый день, N5), так и еженедельное введение метилпреднизолона в виде пульс-терапии (1000 мг 1 раз в неделю, N5) с одинаковой эффективностью уменьшает выраженность воспалительных изменений мягких тканей орбиты и активность офтальмопатии, приводит к уменьшению выраженности экзофтальма, диплопии. Однако, ежедневное введение метилпреднизолона сопровождается большей частотой рецидивов офтальмопатии после окончания лечения.
3. Ежедневное введение метилпреднизолона сопровождается большей частотой побочных эффектов, в том числе увеличением риска нарушения углеводного обмена, отрицательной динамикой на ЭКГ.
4. Еженедельное введение метилпреднизолона, при условии проведения лечения в амбулаторно-поликлиническом режиме, в 3,3 раза дешевле, чем его ежедневное введение в стационаре.
5. Учитывая одинаковую эффективность двух режимов пульс-терапии и большую безопасность еженедельного введения метилпреднизолона, при лечении активной ЭОП средней тяжести более оправдано назначение пульс-терапии в еженедельном режиме.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При активной эндокринной офтальмопатии средней тяжести или тяжелого течения первой линией терапии является пульс-терапия метилпреднизолоном.
2. При активной эндокринной офтальмопатии средней тяжести терапией выбора является пульс-терапия метилпреднизолоном в еженедельном режиме (1000 мг еженедельно N5).
3. Еженедельное введение метилпреднизолона рационально проводить на уровне амбулаторно-поликлинического звена.
4. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, а также в ближайшее время после ее окончания, необходима регулярная оценка уровня печеночных ферментов, гликемии, оценка АД, ЭКГ, с последующей коррекцией выявленных изменений.
5. При лечении активной эндокринной офтальмопатии тяжелого течения, вероятно, оправдано введение метилпреднизолона ежедневно с последующим переходом на режим 1 раз в неделю.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты. М.: Медицина, 1993. – С. 106-120.
2. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия. - М.: Гэотар-Медиа, 2004. – 176 с.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю., Ремизов О. В., Беловалова И. М., Бухман А. И., Табеева К. И., Шеремета М. С. Способ диагностики эндокринной офтальмопатии // Патент на изобретение РФ № 2421194. – 12.08.2009.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 109 с.
5. Лихванцева В. Г., Фадеев В. В., Харлап С. И., и др. Клинико-инструментальные методы в диагностике оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии // Материалы IX научно-практической нейроофтальмологической конференции. М., – 2007. – С. 46-50.
6. Насонова В. А, Бунчук Н. В. Избранные лекции по клинической ревматологии. – М.: Медицина, 2001. – 204 с.
7. Насонова В. А., и др. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний // Пособие для врачей. – М., 2009. – 40 с.
8. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C., et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – № 3. – P. 333-346.
9. Bartalena L., Krassas G.E., et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – № 12. – P. 4454-4463.
10. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Manetti L., Tanda M. L. et. al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338. – P. 73-78.
11. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L., et al. Cigarette smoking and treatment

- outcomes in Graves' ophthalmopathy // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – № 129. – P. 632-635.
12. Bartalena L., Martino E., Marcocci C., et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy // *J. Endocrinol. Invest.* – 1989. – № 12. – P. 733-737.
  13. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // *Endocrine Reviews.* – 2000. – Vol. 21. – P. 168-199.
  14. 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. – P. 477-588.
  15. Bartley G. B., Fatourechhi V., Kadrmas E. F., et al. Long-term follow-up of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – P. 958-962.
  16. Burch H. B., Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management // *Endocr. Rev.* – 1993. – Vol. 14. – P. 747-793.
  17. De Bellis A., Di Martino S., Fioderlisi F., et. al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease followed up for development of ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – №4. – P. 1222-1225.
  18. DeCarli D., Elios M., Marcocci C. Cytolytic T-cells with Th1-like cytokine profile predominate in retroorbital lymphocytic infiltrates of Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – № 77. – P. 1120-1124.
  19. Devies T. Seeing T-cell behind the eye // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 132. – P.264-265.
  20. Dourakis S. P., Sevastianos V. A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – № 4. – P. 1074-1075.
  21. Eckstein A., Esser J., Mann K., Schott M. Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2010. – Vol. 7. – № 2. – P. 198-203.
  22. Farid N. R., Marga M. Genetics of thyroid-associated ophthalmopathy: a play in

- search of a cast of character // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26. – P. 570-574.
23. Förster G., Otto E., Hansen C., et al. Analysis of orbital T cells in thyroid-associated ophthalmopathy // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 112. – № 3. – P. 427-434.
  24. Geest R. J., Sasim I. V., Koppeschaar H. P., Kalmann R., et al Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – № 2. – P. 229-237.
  25. Gerding M. N., van der Meer J. W., Broenink M., et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* . – 2000. – Vol. 52. – P. 267-271.
  26. Gursoy A., Cesur M., Erdogan M. F., Corapcioglu D., Kamel N. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy // *Endocrine.* – 2006. – Vol. 29. – № 3. – P. 513-516.
  27. Hagg E., Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? // *Br. Med. J.* – 1987. – № 295. – P. 634-635.
  28. Hiromatsu Y. Steroid therapy for Graves' ophthalmopathy // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64. – № 12. – P. 2279-2285.
  29. 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. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5234-5240.
  30. Kauppinen-Makelin R., Karmi A., Leinonen E., Loyttyneimi E., et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy // *Acta. Ophthalmologica Scandinavica.* – 2002. – Vol. 80. – P. 316-321.
  31. Kendall-Taylor P., Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – P.427-428.
  32. Khoo D. H., Ho S. C., Seah L. L., et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 1175-1180.

33. Krassas G., Wiersinga W. Thyroid Eye Disease: Current Concepts and the EUGOGO Perspective // *Thyroid International*. – 2005. – № 4. – P. 3-18.
34. Lai A., Sassi L., Compri E., Marino F., Sivelli P., Piantanida E., Tanda M. L., Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1333-1337.
35. Le Moli R., Baldeschi L., Saeed P., Regensburg N., Mourits M. P., Wiersinga W. M. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17. – № 4. – P. 357-362.
36. 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. – Vol. 24. – P. 152-158.
37. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease // *Acta. Endocrinol. (Copenh)*. – 1989. – № 120. – P. 473-478.
38. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M. L., et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86. – P. 3562-3567.
39. Marcocci C., Bruno-Bossio G., Manetti L., Tanda M. L. et. al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy: a case-control study // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 51. – P. 503-506.
40. Marcocci C., Kahaly G., et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1920-1931.
41. Marcocci C., Watt T., et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – № 166. – P. 247-253.
42. Marinò M., Morabito E., Altea M. A., et al. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated

- successfully with glucocorticoids themselves // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – № 3. – P. 280-284.
43. Marinó M., Morabito E., Brunetto M. R., Bartalena L., et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – № 5. – P. 403-406.
44. McLachlan S., Prummel M., Rapoport B. Cell-mediated or humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? Profiles of T-cell cytokines amplified by polymerase chain reaction from orbital tissue// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78. – P. 1070-1074.
45. Menconi F., Marino M., Pinchera A., Rocchi R., Mazzi B., Nardi M., Bartalena L. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1653-1658.
46. Mizokami T., Salvi M., Wall J. R. Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic role or secondary epiphenomenon? // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 2. – №3. – P. 221-229.
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.* – 1997. – Vol. 47. – P.9-14.
48. Nagayama Y., Izumi M., Kiriya T., Yokoyama N., et al. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy // *Acta. Endocrinol. (Copenh).* – 1987. – Vol. 116. – № 4. – P. 513-518.
49. Owecki M., Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy // *Pharm. World Sci.* – 2006. – Vol. 28. – № 2. – P. 73-75.
50. Pappa A., Calder V., Ajjan R. Analysis of extraocular muscle-infiltrating T-cells in thyroid-associated ophthalmopathy // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – № 109. – P. 362-369.
51. Pappa A., Jackson P., Stone J., et al. An ultrastructural and systemic analysis of glycosaminoglycans in thyroid-associated ophthalmopathy // *Eye.* – 1998. – Vol. 12

– P. 237-244.

52. Pappa A., Lawson J.M., Calder V., Fells P., Lightman S. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84. – № 5. – P. 517-522.
53. Perros P., Crombie A. L., Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1995. – Vol. 42. № 1. –P. 45-50.
54. Perros P., Crombie A. L., Matthews J. N., Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1993. – Vol. 38. – P. 367-372.
55. Polito E., Leccisotti A. MRI in Graves' orbitopathy: recognition of enlarged muscles and prediction of steroid response // *Ophthalmologica.* – 1995. – Vol. 209. – № 4. – P. 182-186.
56. 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. Science.* – 1945. – Vol. 5. – P. 177-194.
57. Salvi M., Vannucchi G., Sbrozzi F., et al. Onset of autoimmune hepatitis during intravenous steroid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis: case report // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – № 8. – P. 631-634.
58. Sánchez-Ortiga R., Moreno-Pérez O., González Sánchez V., et al. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone: a comparison of two dosing regimens // *Endocrinol. Nutr.* – 2009. – Vol. 56. – № 3. – P. 118-122.
59. 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. – Vol. 36. – № 6-7. – P. 409-415.
60. Terwee C., Wakelkamp I., Tan S., et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on healthrelated quality of life. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – № 146. – P. 751-757.

61. Uddin J. M., Davies P. D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1183-1187.
62. 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. – P. 2557-2562.
63. Vannucchi G., Campi I., Covelli D., Dazzi D., Currò N., Simonetta S., Ratiglia R., Beck-Peccoz P., Salvi M. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 3381-3386.
64. Weissel M., Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – № 6. P. 521.
65. Wiersinga W. M., Kahaly G. J. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. – B.: Karger, 2007. – 260 p.
66. Wiersinga W. M., Prummel M. F., Terwee C. B. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 27. – P. 259-264.
67. Wiersinga W. M., Smit 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. – P. 615-619.
68. Yolar M., Oguz V., Pazarli H., Yetik H., Ozkan S. Early surgery for dysthyroid orbitomyopathy based on magnetic resonance imaging findings // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. – 2002. – Vol. 39. – № 6. – P. 336-339.
69. Zang S., Ponto K. A., Kahaly G. J. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 2. – P. 320-332.