

Редакционные материалы

По материалам международного симпозиума “Тиреоид-ассоциированная офтальмопатия” (Thyroid Eye Disease) (июнь 2016, Лондон)

Свириденко Н.Ю.¹, Шеремета М.С.¹, Груша Я.О.^{2,3}

¹ ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В июне 2016 г. состоялся международный симпозиум, посвященный новейшим исследованиям и достижениям в решении проблем тиреоид-ассоциированной офтальмопатии (TED). Симпозиум был организован по инициативе международного общества по тиреоид-ассоциированной офтальмопатии — International Thyroid Eye Disease (ITEDs). В его работе принимали участие члены EUGOGO (Европейской группы по эндокринной офтальмопатии), NANOS (Северо-Американского нейроофтальмологического общества) и Orbit Society (Ассоциации орбитологов).

В симпозиуме приняли участие ведущие специалисты в области офтальмологии, орбитальной хирургии и эндокринологии: *Rebecca S. Bahn, Maarten Mourits, Claudio Marcocci, George Kahaly, Mario Salvi, Antony Weetman, Anja Eckstein, Geoff Rose, Robert Goldberg, Michael Kazim, Richard Collin, Christoph Hintschich, Don Kikkawa, Jonathan Dutton, Susanne Pitz*, а также врачи, специализирующиеся в области эндокринологии, офтальмологии, радиологии и др. Проблемы TED обсуждали более 300 специалистов (65% — офтальмологи, 18% — офтальмохирурги, 17% — эндокринологи) в основном из Европы. Северная Америка была представлена 50 делегатами, менее многочисленным было представительство других континентов.

Программа симпозиума была сосредоточена на обсуждении механизмов развития TED, классификациях и новых терапевтических и хирургических подходах к ее лечению.

Ключевые слова: тиреоид-ассоциированная офтальмопатия, иммуносупрессивная терапия, декомпрессия орбиты, хирургическое лечение офтальмопатии.

International Symposium for Thyroid Eye Disease (June 2016, London)

Sviridenko N.Y.¹, Sheremeta M.S.¹, Grusha Y.O.^{2,3}

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² State Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

In June 2016, an International Symposium dedicated to the cutting edge research and achievements in Thyroid Eye Disease (TED) diagnosis and treatment was held in London. The symposium was organized by the International Thyroid Eye Disease (ITEDs). It was attended EUGOGO, North American Neuro-Ophthalmological Society (NANOS) and Orbit Society members. The symposium was attended by leading experts in the field of ophthalmology, orbital surgery and endocrinology: *Rebecca S. Bahn, Maarten Mourits, Claudio Marcocci, George Kahaly, Mario Salvi, Antony Weetman, Anja Eckstein, Daniel Rootman, Geoffrey Rose, Robert Goldberg and Susanne Pitz*, as well as doctors, specializing in the field of endocrinology, ophthalmology, radiology and other specialties. The symposium program was focused on the discussion of TED pathogenesis, classification and new therapeutic and surgical approaches.

TED problems discussed by more than 300 professionals (65% ophthalmologists, 18% ophthalmic surgeons and 17% endocrinologists). North America was represented by 50 delegates. Representation of other continents was not less impressive.

Key words: thyroid-associated ophthalmopathy, immunosuppressive treatment, orbital decompression, surgical treatment of ophthalmopathy.

Аспекты патогенеза TED

Профессор Rebecca S. Bahn (Mayo Clinic, США), открывая блок заседаний, посвященных TED, представила молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе заболевания. На сегодняшний день в качестве основных мишеней для иммунного ответа

при болезни Грейвса (БГ) и TED рассматриваются рецептор тиреотропного гормона (рТТГ) и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рИФР-1). Оба вида рецепторов экспрессируются как в щитовидной железе (ЩЖ), так и в орбитах. Как клеточный, так и гуморальный аутоиммунитет, направленные против

pTТГ и pИФР-1 на фибробластах, инициируют развитие аутоиммунной реакции в орбите и развитие TED. Субпопуляция фибробластов, экспрессирующая CD34 (фибробласт), инфильтрирует места повреждения и воспаления. В результате ремоделирования соединительной ткани происходит увеличение экстраокулярных мышц (ЭОМ) и экспансия орбитального жира. Предполагается, что различный уровень антител к pTТГ и pИФР-1 определяет клинические особенности TED. В результате изменения представлений о патогенезе заболевания стали возможны новые подходы к лечению TED. В качестве специфического лечения предлагаются моноклональные антитела к цитокинам и хемокинам. В качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения БГ и TED в настоящее время рассматриваются “малые” молекулярные антагонисты, направленные к разным детерминантам pTТГ и блокирующие стимулирующий эффект антител к pTТГ на продукцию гиалуроновой кислоты и образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Sara Wester и соавт. (США) доложили об изменении генетического профиля мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из ретробульбарной клетчатки, у пациентов с TED по сравнению с контролем, что приводит к увеличению дифференцировочного потенциала МСК в адипоциты, остеобласты, хондроциты на ранней стадии развития.

S. Ortiz-Perez и соавт. (Испания) сравнили уровень IL6, IL17, IL4, INF γ , sIL6r (солюбилизированный рецептор IL6) в культуре периферических мононуклеарных клеток от пациентов с активной TED и здоровых лиц и оценили влияние дексаметазона и тоцилизумаба (антитела к рецептору IL6) на уровень интерлейкинов, продуцируемых мононуклеарными клетками, и корреляцию с активностью TED по шкале клинической активности (CAS). Результаты показали, что дексаметазон слабее влияет на продукцию IL6, в то время как тоцилизумаб подавляет активность IL6, блокируя его рецептор. Предполагается, что IL6 является общей мишенью для дексаметазона и тоцилизумаба и что IL6 можно использовать как биомаркер TED при проведении лечения.

J.S. Yoon и соавт. (Сеул, Корея) изучали процесс аутофагии у пациентов с TED и здоровых лиц. Аутофагия — это процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул. Аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях. Однако при определенных обстоятельствах аутофагия может приводить к клеточной гибели. Авторы показали, что аутофагия участвует в инициации и прогрессировании TED. В ткани орбит TED преобладает экспрессия генов, ассоциированных с аутофагоцитозом. У пациентов с TED

интерлейкин 1 бета (IL1 β) повышает уровень белков, участвующих в аутофагоцитозе (LC3-II, p62, Atg7). Аутофагия может явиться объектом таргетной терапии при TED.

Rachna Murthy и соавт. (Великобритания) представили серию случаев алемтузумаб (Campath-1H)-индуцированной TED у пациентов с рассеянным склерозом. Алемтузумаб — человеческое моноклональное антитело, направленное против антигена лимфоцитов CD52, эффективно используется для лечения рассеянного склероза, но может вызывать аутоиммунные заболевания. Дисфункция ЩЖ, радио-йодтерапия (РЙТ), высокий уровень антител к pTТГ являются факторами риска развития TED при лечении алемтузумабом у пациентов с рассеянным склерозом. Авторы рекомендуют исходное исследование антител к pTТГ у пациентов, которым предстоит лечение алемтузумабом. Эти пациенты должны наблюдаться для выявления тиреоидной дисфункции и возможности развития или ухудшения течения TED.

Morgan Yang и соавт. (Сингапур) исследовали цитокиновый профиль слезы у пациентов с активной и неактивной TED. Исследование проводилось в течение 18 мес. У пациентов с неактивной фазой TED уровень IL6 оставался стабильным 8 пг/мл в течение всего периода наблюдения. В активную фазу уровень IL6 был значительно повышен до лечения — 35 пг/мл, через 6 мес снизился до 3 пг/мл, через 12 мес повысился до 5 пг/мл и через 18 мес до 8 пг/мл. Уровень IL6 у здоровых лиц не превышал 2 пг/мл. IL6 слезы можно использовать как биомаркер TED при проведении лечения.

Sussana Neumann (Великобритания) доложила о перспективах лечения TED с использованием “малых” молекулярных антагонистов pTТГ. Рецептор TТГ имеет трехмерную структуру. “Малые” молекулярные антагонисты (ANTAG2, ANTAG3) действуют на трансмембранную часть pTТГ. В эксперименте ANTAG3 уменьшает уровень св.Т $_4$ у мышей, стимулированных однократной инъекцией M22 (человеческое моноклональное антитело, направленное к эпитопам рецептора, стимулирующим образование цАМФ). “Малые” молекулярные антагонисты после соединения с pTТГ могут препятствовать стимулирующему действию антител к pTТГ у пациентов с TED. ANTAG2 полностью подавляет опосредованную через pTТГ секрецию гиалуроновой кислоты в орбитальных фибробластах. M22-индуцированная секреция гиалуроновой кислоты частично осуществляется через pIGF-1. Линзитиниб (pIGF-1-киназный ингибитор) подавляет секрецию гиалуроновой кислоты. Комбинация ANTAG3 и линзитиниба вызывает полное подавление гиалуроновой продукции и позволяет на 50% редуцировать дозу каждого препарата.

Uta Berchner-Pfannschmidt и соавт. (Германия) отметили активацию HIF-1 (гипоксией индуцированный фактор-1) при TED. HIF-1 — специфический белковый фактор долговременной адаптации организма к гипоксии. β -субъединица HIF-1 экспрессируется постоянно, α -субъединица регулируется кислородом. Известно, что увеличение уровня HIF-1 приводит к повышению экспрессии генов, которые стимулируют эритропоэз, ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), адгезию, регулируют сосудистый тонус, клеточную пролиферацию, апоптоз, липогенез, ферменты гликолиза, pH-регуляцию, развитие В-лимфоцитов. Курение через активацию HIF-1 усиливает ангиогенез и адипогенез, вызывая тканевое ремоделирование в тканях орбиты.

Клиническая оценка TED

На этой секции обсуждались преимущества различных классификаций TED, приведены информационные технологии и методы обследования пациентов с TED.

Профессор Maarten Mourits (Нидерланды) в своем выступлении отразил преимущества классификации, разработанной им в 1989 г. 30 лет назад, используя наблюдение австралийского врача Rundle за течением TED у больных, не получавших лечения, он ввел такие важные понятия, как тяжесть и активность TED. Для установления активности заболевания он разработал шкалу клинической активности (CAS), которая в настоящее время включает 2 субъективных и 5 объективных признаков и 3 признака, которые оцениваются при повторном исследовании. Определение активности важно для планирования лечения. В динамическую, активную фазу (3 и более баллов по CAS) и при нарастании симптомов TED назначается иммуносупрессивная терапия и/или лучевая терапия орбит. Костная декомпрессия проводится при угрозе потери зрения и неэффективности иммуносупрессивной терапии. Хирургическое лечение последствий TED рекомендуется в фазу стабилизации и фиброза (как правило, через 12–18 мес).

Peter Dolman (Канада) свое выступление посвятил сильным и слабым сторонам классификации VISA. Классификация VISA (Vision (зрение), Inflamm/congestion (воспаление/застой), Strabismus/motility (страбизм/подвижность глазных яблок), Appearance/exposure (изменение внешности/выстояние глазных яблок)) была разработана P. Dolman и J. Rootman в 2006 г. и адаптирована ITEDs в 2009 г. Классификация VISA используется в США, Канаде, классификация EUGOGO — в странах Европы. Оба протокола, предложенные ITEDs и EUGOGO для оценки TED, не противоречат друг другу и включают классификацию NOSPECS и CAS. Классификация VISA более ком-

пактна и умещается на одной странице, но в ней отсутствуют сведения о состоянии ЩЖ, ее функциональной активности и проводимом лечении. Протокол EUGOGO более объемный, он включает как эндокринологическую, так и офтальмологическую составляющие и позволяет прогнозировать исход БГ и TED. Оба протокола позволяют оценить как активность, так и тяжесть TED и выбрать рациональную тактику лечения пациента.

Susanna Pitz (Германия) сравнила предложенную EUGOGO классификацию тяжести TED с классификацией VISA. Она отметила отсутствие различий в оценке симптомов TED. В качестве недостатка S. Pitz рассматривает необходимость осмотра эндокринолога и включение диагноза БГ, первичного гипотиреоза, хашитоксикоза, наличия зоба и т.д., что увеличивает время на заполнение протокола. Кроме того, она отметила, что во время заполнения протокола могут быть недоступны требуемые данные (показатели крови, визуализация), а необходимость заполнить форму позднее может привести к тому, что эти данные будут упущены.

D. Morris (Великобритания) в своем выступлении обсудил “подводные камни” при оценке TED. Он отметил, что TED часто асимметричная и редко полностью односторонняя. Наличие одностороннего экзофтальма заслуживает особого внимания и требует проведения дифференциальной диагностики. Экзофтальм может быть при синдроме Кушинга, и его может не быть при TED. При обследовании пациента с TED необходимо исключить системные заболевания, которые ассоциируются с TED: миастению Гравис, сахарный диабет, а также исключить другие заболевания глаза: катаракту, глаукому, эпиретинальную мембрану, макулярную дегенерацию. D. Morris определил основные задачи при диагностике TED: минимизировать время от осмотра до постановки диагноза, проанализировать клинические данные, назначить адекватное обследование и провести дифференциальный диагноз с другими возможными заболеваниями.

D. Rootman (США) отметил сложности клинического стадирования TED. На клинических примерах он показал, что фазу заболевания не всегда легко определить. У некоторых пациентов вообще может не быть воспаления. В то же время степень орбитального воспаления может быть одинаковой при разных стадиях заболевания (например, до пика, в процессе нарастания симптомов и в период убыли симптомов). Он заключил, что на сегодняшний день нет четкого консенсуса по определению стадий TED и ни одна из классификаций (CAS, VISA, EUGOGO) не обладает точностью оценки симптомов.

P. Meyer (Великобритания) доложил о новом способе определения повышенного венозного давления в орбитах путем исследования реверсивного конъюнктивального венозного потока в сравнении с корональной Short-Tau inversion-recovery (STIR) МРТ. При повышении орбитального давления или сдавлении эписклеральных вен увеличенными прямыми мышцами конъюнктивальный венозный поток разворачивается и удаляется от лимба. Это дает полезный физикальный симптом, который выявляет поражение ЭОМ.

T. Das (Великобритания) измерял длительность T2-релаксации и жировой фракции ЭОМ при проведении МРТ орбит у пациентов с TED. Время длительности T2-релаксации коррелирует с величиной воспалительного отека ЭОМ, но сигнал от жира может изменять этот показатель. Учет жировой фракции в ЭОМ показал, что время длительности T2-релаксации достоверно отличается у пациентов с TED и в здоровых ЭОМ, а также до и после лечения TED и коррелирует с CAS, но не у всех пациентов, ставя вопрос о валидности CAS для определения клинической активности.

Тиреоидная дисфункция при TED

Профессор A. Weetman (Великобритания), открывая блок заседаний, посвященных патологии ЩЖ при TED, отметил, что за последнее десятилетие использование РЙТ для лечения БГ при TED значительно снизилось. Это связано с данными ряда работ об ухудшении течения TED или развитии новых случаев TED после проведения РЙТ. Однако вопрос об утяжелении TED после РЙТ остается спорным, хотя имеются убедительные данные об утяжелении TED у курильщиков. A. Weetman подчеркнул, что предупредить ухудшение TED можно назначением короткого курса глюкокортикоидов (ГК): преднизолон в дозе 0,4–0,5 мг/кг/день через 1–3 дня после РЙТ с постепенным снижением в течение 2 мес. Ретроспективные исследования показали, что доза преднизолона 0,2 мг/кг/день в течение 6 нед была одинаково эффективной и с меньшим воздействием на вес, показатели глюкозы, артериальное давление, психические эффекты, остеопороз. A. Weetman отметил, что в своей клинической практике для лечения БГ у пациентов с TED предпочитает схему “блокируй и замещай” в дозе 40 мг карбимазола и 100 мкг левотироксина в течение 6 мес. Докладчик считает РЙТ безопасным методом лечения тиреотоксикоза у пациентов с неактивной TED. У пациентов с низко активной TED, а также при высоком уровне св.Т₃ и антител к рТТГ A. Weetman рекомендует назначать профилактический прием стероидов, особенно у курильщиков, а у пациентов со средне-

тяжелой или тяжелой активной TED — консервативное или хирургическое лечение.

Профессор Rebecca S. Bahn (Mayo Clinic, США) уделила внимание эндокринным факторам риска TED. РЙТ повышает уровень антител к рТТГ и ухудшает течение TED, часто в более отдаленные сроки после лечения. Курение остается доминирующим фактором риска TED. Тиреоидная дисфункция, высокий уровень св.Т₃ и антител к рТТГ, особенно через 5 мес после РЙТ, гипотиреоз на первом визите после РЙТ являются эндокринными факторами риска развития и ухудшения течения TED. Тотальная тиреоидэктомия является предпочтительным методом радикального лечения тиреотоксикоза при тяжелом течении TED.

M. Stan (Великобритания) представил историю развития анализа определения антител к рТТГ от радиоизотопного метода до современных методов, включая биоанализ. В настоящее время существует несколько методов определения антител к рТТГ. Один из них оценивает уровень антител по подавлению связывания ТТГ с его рецептором. Такие антитела получили название ТВII (TSH-binding inhibiting immunoglobulins — иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ). Другой метод — биологический, основан на регистрации накопления цАМФ. Такие антитела получили название TSAb (thyroid stimulating antibodies — тиреостимулирующие антитела) или TBAb (thyroid blocking antibodies — тиреоблокирующие антитела). Биологический анализ определения TSAb у пациентов с БГ показал примерно одинаковую чувствительность и специфичность по сравнению с ТВII. Но при наличии TED выявлена более выраженная корреляция уровня TSAb с показателями CAS по сравнению с уровнем ТВII. Более того, TSAb определяется при очень низкой сывороточной концентрации в противоположность ТВII. TSAb отражает активность и тяжесть TED и позволяет дифференцировать острую и хроническую стадию оптической нейропатии (ОН). TSAb также является предиктором развития TED у пациентов с тиреоидитом Хашимото. Исследования позволяют рассматривать TSAb как биомаркер TED.

W. Katowitz (США) отметил, что TED редко встречается у детей, имеет обычно мягкие, не прогрессирующие формы, в основном ассоциируется с БГ. Активное/пассивное курение и тиреоидная дисфункция также являются факторами риска TED. У детей чаще встречается липогенный вариант TED, редко развивается ОН, редко проводится орбитальная декомпрессия. В плане лечения БГ врачи предпочитают консервативное или оперативное лечение. В отличие от взрослых **A. Albanese (Великобритания)** рекомендует более длительный прием анти тирео-

идных препаратов (АТП) — от 1 года до 4 лет. По рекомендации ААСС 2012 г. считается более приемлемой титрация дозы АТП ввиду высокой распространенности побочных эффектов при использовании схемы “блокируй и замещай”. В случае если после прекращения лечения возникает рецидив тиреотоксикоза, лечение АТП возобновляется или решается вопрос о радикальном лечении (операция или РЙТ). Президент ITEDS **J. Uddin** (Великобритания) подчеркнул, что частота рецидива TED увеличивается в младшем возрасте и в препубертатный период, при большом зобе, при низком исходном индексе массы тела, высокой концентрации тиреоидных гормонов, высоком уровне TSAб, низкой приверженности к приему АТП. Частота рецидива уменьшается при пролонгированном лечении АТП. TSAб являются хорошими предикторами исходов до и после АТП. РЙТ рекомендуется назначать подросткам, у которых развился рецидив после прекращения приема АТП, или возникли побочные эффекты АТП, или отсутствует комплаентность. Дети должны незамедлительно направляться в специализированные центры для обследования и адекватного лечения TED.

I. Mombaerts (Бельгия) обратила внимание на заболевания, имеющие схожую с TED симптоматику и трудности дифференциальной диагностики в отсутствие дисфункции ЩЖ — “эутиреоидной” TED. В таких случаях необходимо исследование функции ЩЖ, определение тиреоидных аутоантител и КТ (МРТ)-визуализация орбит. В плане дифференциальной диагностики необходимо рассматривать: орбитальный миозит, лимфому орбит, дакриоцистит, дакриoadенит, пресептальный и орбитальный целлюлит, глазной вариант миастении, синдром “сухого” глаза.

D. Verity (Великобритания) представил работу, где 26 пациентам была проведена биопсия единственной увеличенной (по данным КТ или МРТ) прямой мышцы. У 1 из 5 пациентов была выявлена лимфома. У пациентов с тиреоидным анамнезом в 90% случаев по гистологическим данным выявлено хроническое воспаление. У пациентов без тиреоидного анамнеза лимфома выявлена в 30% случаев. Автор делает заключение, что у пациентов с атипичной клиникой TED должна быть рассмотрена необходимость биопсии единственной увеличенной прямой мышцы для назначения адекватного лечения, так как назначение глюкокортикоидов (ГК) может маскировать иную патологию орбит, включая опухоль.

P. Imbert (Франция) доложил об эпидемиологическом исследовании большой когорты пациентов (726 человек), наблюдавшихся в мультидисциплинарном центре TED в Тулузе (Франция) между 1995 и 2013 гг. Из 726 пациентов 82,2% были женщины, 89,6% — пациенты с БГ. Средний возраст — 48,5 лет.

Лечение: АТП — 33,9%, тиреоидэктомия — 8,6%, РЙТ — 2,1% или комбинированная терапия. 39,9% — курящие. У 11,8% TED развилась до манифестации тиреотоксикоза, одновременно — у 38,3% и после — у 49,9%. Из симптомов TED преобладали: ретракция верхних век — у 82,5%, экзофтальм — у 72,7%, диплопия — у 42,6%. Легкая степень наблюдалась у 43,2%, средняя — у 27,1%, тяжелая — у 29,7%, угрожающая зрению — у 30 пациентов. Тяжесть была связана с возрастом ($p=0,022$), с полом — у мужчин ($p<0,001$), РЙТ ($p<0,001$), эпизодами гипотиреоза ($p=0,049$), но не было обнаружено, что удивительно, ассоциации с курением.

Консервативное лечение TED

C. Marcocci (Италия) в своем докладе привел индивидуальные характеристики пациентов с фатальными побочными эффектами внутривенного введения глюкокортикоидов (ВВГК). У 3 из 9 развились фибрилляция предсердий и цереброваскулярные осложнения, у 1 — кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения, у 4 — печеночная недостаточность, у 1 — легочная тромбоэмболия. Двое принимали оральные ГК. Доза ВВГК варьировала от 5,0 до 15 г. Согласно рекомендации EUGOGO по лечению тяжелой и угрожающей зрению активной TED (2016 г.) супрафизиологические дозы ГК рассматриваются как лечение первой линии. ВВГК должно проводиться в специализированных центрах для своевременного лечения потенциально серьезных побочных эффектов. Кумулятивная доза ВВГК не должна превышать 8 г. ВВГК не следует назначать пациентам с вирусным гепатитом, печеночной недостаточностью, тяжелыми кардиоваскулярными осложнениями или психическими заболеваниями. До начала лечения диабет должен быть компенсирован и артериальное давление стабилизировано. Предпочтительная схема лечения включает назначение метилпреднизолона в дозе 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед, затем по 250 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед (кумулятивная доза — 4500 мг). Назначение более высоких доз метилпреднизолона в кумулятивной дозе 7500 мг (750 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед, затем по 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед) рассматривается для пациентов с тяжелой формой TED. У пациентов с ОН, угрожающей потерей зрения, рекомендуется немедленное назначение супрафизиологических доз метилпреднизолона (500–1000 мг) 3 дня подряд или через день в течение 1 нед и при отсутствии эффекта в течение 2 нед — проведение костной декомпрессии орбит. Наличие хориоидальных складок или эпизоды подвывиха глазного яблока требуют срочного проведения костной декомпрессии. Лечение второй линии включает препараты ци-

клоспорин, ритуксимаб (РТМ), лучевую терапию. Также С. Магсоссі отметил влияние селена как антиоксиданта на течение легких форм TED. По результатам его исследования, назначение селена достоверно улучшало качество жизни, уменьшало симптомы поражения глаз и замедляло прогрессирование TED у пациентов с легкими формами заболевания.

G. Sundar (Сингапур) продолжил дискуссию о ВВГК. ВВГК оказывают геномные и внегеномные эффекты. Период активной фазы TED длится 12–18 мес (по данным Rundel). Период полужизни ВВГК составляет 12–36 ч. Пик эффективности приходится на 4–8-й день. Действие продолжается от 7 до 28 дней. G. Sundar привел два протокола ВВГК. Модифицированный протокол EUGOGO: 500 мг внутривенного метилпреднизолона 1 раз в неделю №6 (6 сеансов), затем по 250 мг 1 раз в неделю №6 (кумулятивная доза 4,5 г) и протокол высоких доз ВВГК: 1 г в день 3 дня ежемесячно в течение 6 мес (кумулятивная доза 18 г). Для предупреждения летальных исходов необходимо: проведение скрининга на наличие относительных и абсолютных противопоказаний к назначению ГК; консультации с иммунологами, эндокринологами, гепатологами; медленное введение препарата; мониторинг индуцированных осложнений. G. Sundar привел еще один новый протокол ВВГК: 1 г в день 3 дня, затем 1 г в месяц 5 мес (8 г в течение 6 мес).

N. Ghadiri (Великобритания) доложила результаты Кембриджского исследования пациентов (145 человек) с ОН или тяжелыми нарушениями двигательной функции ЭОМ, леченных иммуносупрессивными препаратами. ВВГК, оральные ГК, циклоспорин А (такролимус) назначались в комбинации: 3 дозы метилпреднизолона (10 мг на 1 кг веса) с 48-часовым интервалом; 30 мг преднизолона, затем 25, 20, 17,5, 15, 12,5 мг и т.д. с постепенным уменьшением в течение 2 лет; циклоспорин А: стартовая доза 2 мг/кг внутривенно дважды в день, затем уменьшение дозы к целевому уровню 150–200 мкг/л, далее до 100–150 мкг/л с 7-го по 12-й месяц, затем 50–100 мкг/л с отменой препарата через 6 мес после отмены ГК. При наличии побочных эффектов назначались омега-3, витамин D и кальций. Прием препаратов начинался одновременно, затем был отменен через 18 мес. Период наблюдения составил от 3 до 16 лет. Лечение было успешно у 92% пациентов с ОН. У 93% восстановилась нормальная визуальная активность и у 92% — поля зрения. Морбидность от этого лечения была низкой: ухудшение почечной функции у 10 пациентов и артериальная гипертензия у 5 пациентов.

M. Potts (Великобритания) дал оценку роли второй линии иммуносупрессии при TED. Он рекомен-

дует азатиоприн 150–200 мг, если азатиоприн неэффективен, автор предпочитает назначать селлсепт (микофенолат). Другие препараты: такролимус — первый выбор при ОН, так как вызывает быструю супрессию (в течение 2–3 дней); метотрексат, РТМ. Решение о длительности приема зависит от ответа пациента на лечение. При Grade III (классификация VISA) автор рекомендует стероиды в течение 2–3 мес, азатиоприн 9–12 мес. При Grade IV (ОН) автор рекомендует ГК в течение 3–4 мес, азатиоприн 12–18 мес.

G. Kahaly (Германия) рекомендует две схемы лечения TED. Внутривенный метилпреднизолон 500 мг/нед — 6 нед, 250 мг/нед — 6 нед. Второй режим: внутривенный метилпреднизолон 500 мг/нед — 6 нед, 250 мг/нед — 6 нед в комбинации с микофенолатом натрия 2 × 360 мг/день — 24 нед. Микофенолат натрия блокирует пролиферацию Т- и В-клеток через блокаду инозинмонофосфатдегидрогеназы.

Y. Seo (Сеул, Корея) сравнил эффективность и безопасность комбинированной орбитальной иррадиации и системных ГК и монотерапии ГК в лечении TED. Комбинированная терапия показала лучшие результаты в улучшении клинической тяжести и подвижности ЭОМ по сравнению с ВВГК.

M. Salvi (Италия) изучал эффективность РТМ в лечении TED. Связывание РТМ с антигеном CD20 блокирует активацию и дифференциацию В-клеток, что приводит к специфической элиминации В-клеток без воздействия на регенерацию В-клеток из стволовых клеток и продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками. В его исследовании РТМ оказался более эффективным, чем метилпреднизолон (в течение 24 нед). Кроме того, TED оставалась неактивной после РТМ, в то время как рецидивировала после ВВГК. В то же время в работе **M. Stan и соавт. (Великобритания)** назначение РТМ не обеспечило дополнительного эффекта по сравнению с плацебо у пациентов с активной среднетяжелой TED. Возможными причинами в расхождении результатов являются: популяционные различия — возраст, пол, тяжесть, длительность TED, уровень антител к рТТГ, разная оценка исходов TED (CAS, VISA, EUGOGO). В связи с конфликтными результатами двух рандомизированных исследований в настоящее время отсутствуют удовлетворительные доказательства, позволяющие использовать РТМ в рутинной практике у пациентов с TED и дермопатией.

В секции, посвященной иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии TED, рассмотрены моноклональные антитела, направленные на разные звенья патогенеза, участвующие в аутоиммунном ответе. **R. Douglas (США)** изучал влияние тепротумаба (Anti-IGF-1R) — препарата, направленного против рИРФ-1. Тепротумаб подавляет ТТГ-инду-

цированную экспрессию IL6 фиброцитами и эффективно уменьшает проптоз и счет клинической активности. К другим препаратам, показавшим свою эффективность, относятся: инфликсимаб/адалимумаб (хумира) — полное человеческое моноклональное антитело — ингибитор фактора некроза опухоли альфа, тоцилизумаб — рекомбинантное человеческое IgG1 антитело к рецептору IL6. Все побочные эффекты были мягкие и не требовали лечения или отмены препарата. Чтобы уменьшить потенциальную токсичность, назначается фолиевая кислота в дозе 15 мг.

Хирургическое лечение TED

J. Uddin (Великобритания) в своем выступлении обсудил показания к проведению ранней декомпрессии орбит у пациентов с активной TED. Он отметил, что основными задачами в лечении TED в ранние сроки являются: уменьшение продолжительности/тяжести активной/неактивной ЭОП; предупреждение развития фиброза; уменьшение частоты побочных эффектов/осложнений иммуносупрессии. Грозным осложнением TED является ОН. Ее развитие может быть обусловлено высоким давлением в орбите и особыми прочностными характеристиками глазничной перегородки, препятствующей смещению глаза кпереди. Уменьшения компримированности орбиты (своеобразная декомпрессия) не происходит. Но чаще задействован механизм сдавления зрительного нерва в вершине орбиты. Гемодинамические нарушения влекут необратимую и полную потерю зрения. Эффект от ВВГК при лечении ОН наступает в течение недели (через 2–7 дней) у 94% пациентов, при назначении оральных стероидов — через 1–2 нед у 73% пациентов, при проведении лучевой терапии орбит — через 1–3 мес у 79% пациентов. При орбитальной декомпрессии у 82% пациентов улучшение зрительных функций отмечено на следующее утро после операции. И тогда правомочен вопрос: может ли ранняя декомпрессия уменьшить потребность в иммуносупрессии?

J. Dutton (США) рассказал о создании биобанка ITEDs, который на сегодняшний день включает более 20 млн проб орбитальных тканей для проведения будущих исследований.

D. Kikkawa (США), открывая блок заседаний, посвященных орбитальной хирургии, упомянул следующие показания к хирургическому лечению TED: ОН, диплопия, болевой синдром, повышение внутриглазного давления, изменение внешности. Им сформулирован “золотой стандарт” хирургии: “вернуть пациента в состояние, в котором он пребывал до развития TED”. Существующие виды операций предполагают четкую последовательность: костная декомпрессия орбиты, коррекция косоглазия,

устранение ретракции век и последнее — эстетические вмешательства на веках и лице.

В докладе **Y. Takahashi** (Япония) были очень подробно изложены анатомические аспекты декомпрессии орбиты, зоны риска повреждения твердой мозговой оболочки (головного мозга): задняя и верхняя границы большого крыла клиновидной кости. Значительное внимание было уделено вариативности топографии верхней глазничной щели и анатомии формирующих ее костных структур.

C. Petris (Колумбия) подробно остановилась на проблеме удаления костных структур нижнемедиального отдела орбиты (так называемый orbital strut) и целесообразности этой методики.

На этой секции был представлен доклад **профессора Я.О. Груши, к.м.н. Д.С. Исмаиловой** (НИИ глазных болезней), **доцента П.А. Кочеткова** (кафедра болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и **профессора Н.Ю. Свириденко** (ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ) о самом крупном в России опыте костной орбитальной декомпрессии. В работе анализируются результаты 134 костных декомпрессий орбиты, из них латеральная декомпрессия была выполнена в 86, а комбинированная (латеральная и медиальная) — в 48 случаях. Комбинированная декомпрессия проводилась офтальмологом (латеральная стенка) совместно с ЛОР-хирургом (медиальная стенка). Операция оказалась эффективной во всех 134 случаях: после операции значительно улучшилась острота зрения, уменьшился экзофтальм на $4,4 \pm 1,9$ мм ($p < 0,05$). Ни в одном случае не было потери зрения. После операции отмечено возникновение диплопии в 14 случаях, а в 21 — ухудшение предшествующей диплопии. Особенность представленной комбинированной техники заключается в одномоментном проведении глубокой декомпрессии наружной стенки и эндоскопической декомпрессии медиальной стенки орбиты. Доклад был высоко оценен ведущими мировыми орбитальными хирургами, отметившими высокую частоту ОН (37% орбит), что свидетельствует о тяжести контингента оперированных пациентов и обуславливает безальтернативность хирургической декомпрессии.

Необходимо отметить, что хирургические сессии проводились под председательством выдающихся орбитологов: **Geoffrey Rose** (Великобритания) и **Robert Goldberg** (США). Своеобразным яблоком раздора на этот раз послужила наружная стенка орбиты и доступы при ее декомпрессии: *ab interno* и *ab externo*, терминологические и концептуальные аспекты декомпрессий медиальной стенки. Опытом декомпрессий наружной стенки орбиты оригинальным наружным доступом поделился **профессор G. Rose**, характеризую операции на ней как “практически лишённые ос-

ложнений”. **Профессор R. Goldberg** в очередной раз акцентировал внимание на важности “орбитальной экспансии” за счет дополнительных объемов резекции кости при глубокой декомпрессии наружной стенки. Дебаты сопровождало представление модификаций костной декомпрессии орбит и расширения показаний к ним. Важным представляется, что высокий накал дискуссии звездных экспертов в орбитальной хирургии касался преимуществ и недостатков конкретных (нередко авторских) методик костной декомпрессии орбит. Авторы подтвердили высокую эффективность костной декомпрессии орбит при условии специализации хирурга в лечении этого контингента пациентов.

J. Petez-Moreiras и соавт. (Испания) представили собственную технику декомпрессии медиальной и нижней стенок. Сохранение надкостницы позволило избежать послеоперационной горизонтальной диплопии и уменьшить экзофтальм на 4 мм. **T. Hardy и соавт. (Австралия)** сравнили результаты ретрокарunkулярного и эндоназального эндоскопического доступа к медиальной стенке орбиты в сочетании с декомпрессией латеральной стенки и/или нижней стенки у пациентов с двусторонней неактивной TED. Комбинированный подход дает более выраженную редукцию экзофтальма, но время операции увеличивается в сравнении с только наружной декомпрессией. Автор ставит задачу оценки влияния величины

антродомии на вероятность возникновения послеоперационного гайморита.

Huifang Zhou (Kumai) представил первые результаты применения эндоскопических подходов в декомпрессии в условиях интраоперационной навигации (пространственное ориентирование и последующий мониторинг области операции), что делает костную декомпрессию менее инвазивной, более точной и безопасной. Далее последовали доклады о комбинированных вмешательствах — так называемых one step procedures (**M. Tazartes, Франция**) и блоки, посвященные коррекции косоглазия, аномалий положения век и сопутствующим эстетическим вмешательствам (**R. Malhotra, N. Joshi, Великобритания**).

Заключение

Симпозиум безусловно явился главным мировым форумом по TED в этом году. Основные обсуждаемые направления: применение наиболее эффективных методик медикаментозного лечения и усовершенствованных алгоритмов хирургической реабилитации на основе костной декомпрессии. И хотя в далеко зашедших случаях мы в реальности пока не в силах “вернуть пациента в состояние, в котором он пребывал до развития TED”, но добиться существенной функциональной, косметической и психосоциальной реабилитации возможно.

Свириденко Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России; e-mail: sny@endocrincentr.ru

Шеремета Марина Сергеевна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии, отдел радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России; ORCID: 0000-0003-3785-0335; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Груша Ярослав Олегович — д.м.н., профессор, руководитель отделения орбитальной и глазной реконструктивно-пластической хирургии ФГБНУ НИИ глазных болезней, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; eLibrary SPIN: 6595-4029; e-mail: grusha-y@mail.ru

Для корреспонденции: Свириденко Наталья Юрьевна — sny@endocrincentr.ru