

М.С. Черенько, Т.І. Дашук

ХВОРОБА ГРЕЙВСА: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТИРЕОЇДСТИМУЛЮЮЧИХ АНТИТІЛ, КАЛЬЦІЮ, КАЛЬЦИТОНІНУ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

ВСТУП

Сьогодні автоімунні захворювання дуже поширені в усьому світі, їх частота продовжує зростати під впливом різноманітних несприятливих чинників довкілля. Вони можуть уражати будь-яку систему організму, не є виключенням і ендокринна, для якої навіть було введено нове поняття — автоімунні хвороби щитоподібної залози (ЩЗ). Відокремлення такої нозології пояснюється глибшим розумінням етіології та патогенезу виникнення змін у ЩЗ. Автоімунні хвороби ЩЗ відзначаються поєднанням структурних та імунних зсувів, а також генетичною схильністю до їх виникнення. Клінічно ця інформація є дуже важливою, адже один пацієнт може впродовж свого життя потерпати від декількох або навіть усіх захворювань цієї групи: автоімунного тиреоїдиту Хашімото, хвороби Грейвса та спонтанного гіпотиреозу.

Хвороба Грейвса — це синдром, що за сучасними поглядами характеризується наявністю гіпертиреозу, офтальмопатії та претибіальної мікседеми, причому гіпертиреоз не є обов'язковим його компонентом. Його частота складає приблизно 0,5 на 1000 жінок і 0,1 на 1000 чоловіків, із піком захворюваності у віці 40–60 років.

Причини виникнення хвороби Грейвса залишаються не повністю розкритими, хоча вивченню впливу різноманітних чинників на розвиток і прогресування хвороби Грейвса та офтальмопатії було присвячено багато клінічних досліджень. Однозначно доведено лише вирішальний вплив генетичної схильності (HLA антигени B8, DR3, DQ2, DQA1*0501), а також істотне самостійне значення наявності антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) і паління. Наявність впливу інших чинників (стать, вік, рівень тиреоїдних гормонів, об'єм ЩЗ, йодне забезпечення) на перебіг захворювання статистично не доведено [10].

Автоімунна офтальмопатія (АО) є складовою частиною хвороби Грейвса і залишається дуже актуальним питанням у сучасній медицині. Клінічні прояви АО виникають у 25–50% пацієнтів із хворобою Грейвса, і у 5% випадків АО має дуже тяжкий перебіг із загрозою втрати зору. Найбільш прискіпливо цієї проблемою займається Європейська група з вивчення офтальмопатії Грейвса

(EUGOGO), яка об'єднала досвід провідних ендокринологів та офтальмологів Європи. 2008 року було опубліковано консенсус, що відображає найсучасніші та обґрунтовані підходи до діагностики, лікування та ведення цього захворювання. На сайті товариства (www.eugogo.org), крім останніх публікацій з цього питання, наведено кольоровий атлас оцінки клінічних проявів офтальмопатії, що допоможе уніфікувати класифікації та стадіювання хвороби, та анкети для оцінки якості життя пацієнтів. Основна класифікація автоімунної офтальмопатії згідно з консенсусом 2008 року виділяє 6 класів, 3 ступеня тяжкості, а також активну і неактивну форми захворювання (табл. 1–3). Це має принципове значення для добору схеми лікування пацієнтів [8].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Серед 234 хворих (193 у хірургічному та 41 у терапевтичному відділенні), пролікованих в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦХТЕОТ), 2008–2009 роками, було 82% жінок. Середній вік пацієнтів склав 42 ± 3 роки.

Середній рівень АТ до рТТГ був $21,3 \pm 2,7$ Од/л і корелював із тяжкістю тиреотоксикозу та наявністю офтальмопатії. Середній рівень іонізованого та загального кальцію складав $1,25 \pm 0,05$ ммоль/л і $2,43 \pm 0,09$ ммоль/л відповідно. Підвищення вмісту кальцію спостерігалось у 22% випадків, але показники не перевищували $1,39$ ммоль/л і $2,6$ ммоль/л відповідно. У 98% спостережень рівень кальцію нормалізувався із досягненням еутиреозу. У 87% випадків підвищення вмісту кальцію у крові визначали рівень паратгормону у крові, середній рівень якого склав $26,3 \pm 5,4$ пг/мл (норма — $13–88$ пг/мл). Скринінг рівня кальцитоніну проводили у пацієнтів із вузловими утвореннями у ЩЗ. Підвищення його вмісту визначалося у 5 пацієнтів (базальний кальцитонін — $17,5 \pm 2,1$ пг/мл), корелювало із підвищеним рівнем кальцію і нормалізувалося після досягнення еутиреозу.

У відділенні клінічної ендокринології УНПЦХТЕОТ за 2008–2009 роки було проліковано 22 хворих з АО серед

Таблиця 1

«NO SPECS» класифікація автоімунної офтальмопатії

Клас	Характеристика
0	No signs or symptoms / Немає змін очей
1	Only signs, no symptoms / Лише ознаки, без симптомів (ретракція повік)
2	Soft tissue involvement / Ураження м'яких тканин орбіти
3	Proptosis / Екзофтальм
4	Extraocular muscle involvement / Ураження очних м'язів
5	Corneal involvement / Ураження рогівки
6	Sight loss/optic nerve involvement / Втрата зору або ураження оптичного нерва

ньої і тяжкої форми. Серед них 6 осіб пройшли курс внутрішньовенної пульс-терапії глюкокортикоїдами, решта — перорального приймання преднізолону. Середній рівень АТ рТТГ складав 28 Од/л перед початком лікування і 8,3 Од/л — після лікування. Значне поліпшення стану спостерігалось у 20 (91%) хворих через 6 місяців. Еутиреозу було досягнуто за допомогою тіамазолу, дозу якого титрували, у 2 хворих, комбінацією тіамазолу та левотироксину — у 6 хворих, замісною терапією левотироксином після екстракапсулярної тотальної тиреоїдектомії — у 14 хворих. У жодного хворого не було зареєстровано суттєвих побічних явищ впродовж усього курсу лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клінічну картину хвороби Грейвса вивчено давно, і встановлення діагнозу впродовж багатьох десятиліть проводили лише на підставі сукупності характерних симптомів. У наш час скринінг ТТГ і, за необхідності, визначення вільних тиреоїдних гормонів стало рутин-

ною процедурою.

Проте ключову позицію у підтвердженні діагнозу хвороби Грейвса наразі займає визначення антитіл до рецептора ТТГ, які виявляються (>1,5 Од/л) майже у 90–95% спостережень за умов використання лабораторних методів другого покоління (застосовуються в Україні), і майже у 99% — за використання методів третього покоління. Крім підтвердження діагнозу, титр антитіл допомагає у визначенні тактики ведення хворого (консервативне медикаментозне або хірургічне лікування), ризику виникнення рецидиву тиреотоксикозу, ризику виникнення та прогресування офтальмопатії. Досі дискусійним залишається рівень антитіл, який буде відокремлювати групу пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання. Консенсусом 2008 року EUGOGO таким було визнано титр 7,5 Од/л [8]. Також дуже важливою є динаміка змін титру антитіл: у більшості пацієнтів після курсу тиреостатичної терапії або тиреоїдектомії рівень антитіл до рецептора ТТГ істотно зменшується. Зменшення вмісту АТ рТТГ менше, ніж на 50% після 6 місяців тиреостатичної терапії буде свідчити про неможливість досягнення тривалої ремісії [10].

Нещодавно було доведено самостійний супресорний вплив АТ рТТГ на гіпофіз, що може пояснювати низькі рівні ТТГ впродовж тривалого часу за наявності нормальних рівнів периферичних гормонів. Отже, можна рекомендувати коректувати тиреостатичну та/або замісну терапію за наявності високих титрів АТ рТТГ на підставі визначення рівнів вільних тироксину та трийодтироніну [5].

Підходи до лікування гіпертиреозу не змінилися за останні десятиріччя, натомість з'явилася доказова порівняльна база щодо основних схем лікування. Низкою авторів було доведено, що за використання для тиреостатичної терапії методу титрування дози або методу блокування та заміщення прогноз стосовно тривалості ремісії та ймовірності рецидиву не змінюється. Однозначною є менша частота побічних ефектів тіамазолу за умов динамічного добору дози, проте комбінація тіамазолу з левотироксином дає більш стабільне підтримання еутиреозу впродовж усього курсу лікування (12–18 місяців), що є надто важливим за наявності офтальмопатії [2].

Застосування радіоїод-терапії за гіпертиреозу в Україні майже не використовується, хоча має безперечні переваги у низці випадків. Показання до хірургічного лікування широко відомі, єдине, що змінилося за останні роки, — це його обсяг. Етіологія та патогенез даного захворювання визначають як операцію мінімального обсягу тотальну тиреоїдектомію.

Ведення пацієнтів з АО має починатися з огляду офтальмолога та виключення інших можливих причин ураження очей, а також має доповнюватися визначенням гостроти зору, полів зору, внутрішньоочного тиску, про-

Таблиця 2

Класифікація ступенів тяжкості автоімунної офтальмопатії

Тяжкість	Характеристика
Дуже тяжка	Ураження оптичного нерва
Середньої тяжкості	– виражене обмеження рухливості очних м'язів – проптоз >4 мм від верхньої межі норми (16–19 мм) – помірно виражене ураження м'яких тканин орбіти
Легка форма	– обмеження рухливості очних м'язів лише у крайніх положеннях – проптоз <4 мм від верхньої межі норми – незначне ураження м'яких тканин орбіти

веденням ультразвукового обстеження орбіти з визначенням розмірів очних м'язів і стану орбітальної клітковини, вимірюванням екзофтальму. У хворих на АО з однобічним ураженням (виникає у 12–15% випадків) бажано проведення МРТ орбіт для виключення іншої патології. Основною задачею ендокринолога є якнайшвидше і стабільне підтримання еутиреозу (будь-яким методом з урахуванням індивідуальних особливостей), а також намагання переконати пацієнта у необхідності відмови від паління. Без дотримання цих двох вимог успіху лікування можна не досягти, а частота виникнення рецидивів зростає у декілька разів [9]. Було доведено, що навіть кількість цигарок на день впливає на перебіг АО, а відсоток хворих, які не піддаються імуносупресивній терапії, у 6–7 разів вища у групі тих, хто палить [6].

Найважливішим у доборі лікувальної тактики власне офтальмопатії є визначення активності процесу (табл. 3), адже було доведено, що імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами є практично неефективною у неактивній фазі. Для цієї групи пацієнтів залежно від тяжкості процесу має використовуватися опромінення орбіт (сумарна доза 20 Гр за 10 сеансів) і/або хірургічне лікування (декомпресія орбіт, оперативне втручання на повіках та очних м'язах).

Після визначення ступеня тяжкості хвороби пацієнтів із легкою формою необхідно активно спостерігати з призначенням місцевого лікування (очні краплі, сонцезахисні окуляри). Для хворих із середньою і тяжкою формами оптимальною наразі вважається імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами, що може проводитися шляхом перорального приймання преднізолону або внутрішньовенної пульс-терапії метилпреднізолоном. Кожна зі схем має свої переваги та недоліки, проте останні клінічні дослідження довели набагато вищу ефективність і ліпшу стерпність внутрішньовенної пульс-терапії (80% проти 50%) [7, 8]. Ретробульбарне та субкон'юнктивальне введення стероїдів вважається малоефективним і майже

Таблиця 3

Оцінка активності автоімунної офтальмопатії за шкалою клінічної активності CAS (CLINICAL ACTIVITY SCORE)

Характеристика	Бал*
Спонтанний ретробульбарний біль	1
Біль під час погляду догори або вниз	1
Почервоніння повік	1
Почервоніння кон'юнктиви	1
Набряки повік	1
Запалення курункулу	1
Набряк кон'юнктиви	1

Примітка: * - офтальмопатія вважається активною за наявності принаймні 3 ознак.

не використовується.

Пероральну терапію преднізолоном рекомендовано починати з 80–100 мг на день або з перерахунку 1 мг/кг маси тіла, сумарна курсова доза має складати приблизно 4 г, а тривалість курсу — щонайменше 12 тижнів. Поступове зменшення дози проводять за різними схемами, що суттєво не впливає на ефективність лікування за умов дотримання рекомендованої сумарної дози і тривалості курсу. Схема внутрішньовенної терапії була дещо змінена після декількох випадків значного погіршення функції печінки і навіть 3 (0,8%) летальних випадків внаслідок розвитку гострої печінкової недостатності. Причину таких тяжких ускладнень і досі не встановлено однозначно, можливо, вони пояснюються передіснуючою хронічною вірусною інфекцією або вираженим жировим гепатозом [1]. Усі летальні випадки виникали після використання високих сумарних доз метилпреднізолону (10–12 г за 12–14 тижнів), тому наразі максимальну сумарну дозу зменшено до 4,5–8 г.

Конкретні схеми введення можуть бути різними, натомість не мають істотних відмінностей в ефективності та стерпності. Спільним для майже усіх методик є одноразове введення 500 мг метилпреднізолону від одного до декількох днів на тиждень. Покращання зазвичай виникає впродовж перших двох тижнів, проте повний курс має тривати щонайменше 12 тижнів. У пацієнтів із дуже тяжкою формою автоімунної офтальмопатії та загрозою втрати зору пульс-терапію проводять активніше: 1 г метилпреднізолону внутрішньовенно 3 дні поспіль двічі з перервою на 4 дні, за відсутності поліпшення — хірургічна декомпресія орбіт. За використання і пероральної, і внутрішньовенної терапії рекомендовано приймання біфосфонатів для профілактики остеопорозу.

Тривають клінічні дослідження нових препаратів для лікування АО, натомість поки що усі інші види імуносупресивної терапії демонструють набагато меншу ефективність, а крім того, мають набагато вищу ціну порівняно з глюкокортикоїдами [3, 4].

Проблема автоімунних захворювань щитоподібної залози є складною та вимагає комплексного вирішення колективом лікарів: ендокринологами, ендокринними хірургами та офтальмологами.

ВИСНОВКИ

1. Підвищений титр антитіл до рецептора ТТГ не лише підтверджує діагноз хвороби Грейвса та автоімунної офтальмопатії, а й визначає прогноз прогресування хвороби, активність процесу та допомагає у доборі тактики лікування.

2. Підвищення вмісту кальцію, виявлене у хворих із тиреотоксикозом, обумовлено дією тиреоїдних гормо-

нів. У переважної більшості пацієнтів рівень кальцію у крові нормалізується самостійно після досягнення еутиреозу.

3. Помірне підвищення вмісту кальцитоніну у пацієнтів із тиреотоксикозом на тлі багатовузлового зоба може бути обумовлено підвищенням рівня кальцію у крові. Така гіперкальцитоніємія вимагає динамічного спостереження та не має бути показанням до хірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Acute and Severe Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy* [Text] / M. Marino et al. // *Thyroid*. — 2004. — V. 14, № 5. — P. 403–406.
2. *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism* [Text] / P. Abraham et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — V. 2. — CD003420.
3. *Application of new therapies in Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy: animal models and translation to human clinical trials* [Text] / J.P. Banga et al. // *Thyroid*. — 2008. — V. 18, № 9. — P. 973–981.
4. *Biologic Therapeutics in Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Translating Disease Mechanism into Therapy* [Text] / V. Naik et al. // *Thyroid*. — 2008. — V. 18, № 9. — P. 967–971.
5. *Brokken, L.J.* Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves' disease patients [Text] / L.J. Brokken, W.M. Wiersinga, M.F. Prummel // *J. Clin. Endoc. Metab.* — 2003. — V. 88. — P. 4135–4138.
6. *Cigarette smoking and the thyroid* [Text] / L. Bartalena et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — V. 133. — P. 507–512.
7. *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* [Text] / C. Marcocci et al. // *J. Clin. Endoc. Metab.* — 2001. — V. 86. —

P. 3562–3567.

8. *Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO* [Text] / L. Bartalena et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — V. 158. — P. 273–285.
9. *Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine* [Text] / W. Raber et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — V. 142, № 2. — P. 117–124.
10. *Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study* [Text] / C. Capelli et al. // *Endocr. J.* — 2007. — V. 54, № 5. — P. 713–720.

РЕЗЮМЕ

Болезнь Грейвса: диагностика, лечение, интерпретация сывороточной концентрации тиреостимулирующих антител, кальция, кальцитонина

М.С. Черенько, Т.И. Дашук

В статье рассмотрены современные взгляды на диагностику болезни Грейвса, оценку уровней антител к рецептору ТТГ, кальция, кальцитонина крови. В работе представлены международные подходы, а также собственные данные по ведению пациентов с аутоиммунной офтальмопатией.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, антитела к рецептору ТТГ, аутоиммунная офтальмопатия, кальцитонин, кальций.

SUMMARY

Graves' disease: diagnostics, treatment, interpretation of serum TSH receptor antibodies, calcium and calcitonin levels

M. Cherenko, T. Daschuk

Modern approaches for diagnostics of Graves' disease and estimation of TSH receptor antibodies, calcitonin and calcium levels are discussed in the article. International and personal experience in managing of patients with autoimmune ophthalmopathy is represented.

Key words: Graves' disease, TSH receptor antibodies, calcitonin, calcium.

Дата надходження до редакції 23.04.2010 р.