

## Оригинальные работы

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ II СТЕПЕНИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ ПО ДАННЫМ КАТАМНЕЗА

*Е.К. Фаттахова, Т.И. Родионова*

*Кафедра эндокринологии (зав. кафедрой — проф. Т.И. Родионова)  
Саратовского медицинского университета*

*Цель.* Изучить течение аутоиммунной офтальмопатии (АО) после проведения иммуносупрессивной терапии, а также ее спонтанное течение у пациентов с болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом (ДТЗ)). *Дизайн.* Рандомизированное исследование с трехлетним периодом наблюдения. *Пациенты.* 150 эутиреодных пациентов с АО II степени. *Материалы и методы.* 1-я группа пациентов (n = 52) получала монотерапию глюкокортикоидами (ГК) (преднизолон перорально в течение 5 месяцев, начальная доза 50–80 мг/сут, или внутривенно 500–1000 мг/сут в течение 3 дней подряд еженедельно; всего 5–6 курсов). 2-я группа (n = 51) получали лечение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит (16–20 Грей). 3-й группе пациентов (n = 47) иммуносупрессивная терапия не проводилась либо из-за наличия противопоказаний для ее проведения, либо категорического отказа самих пациентов (спонтанное течение АО). Клиническая активность АО определялась с помощью шкалы клинической активности (Clinical Activity Score, (CAS, Mourits et al., 1997) и подтверждалась определением сывороточного содержания растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) и уринарной экскреции гликозаминогликанов (uGAGs). *Результаты.* 2-я группа характеризовалась самым ранним установлением неактивной АО (CAS ≤ 2) (через 2,7 ± 1,4 мес после начала лечения) (p < 0,05) и самой низкой частотой обострений (p < 0,05). В конце периода наблюдения “выгоревшая” стадия АО (фиброз) была выявлена у 98% пациентов 2-й группы, что статистически отличалось от двух других групп (p < 0,001). 3-я группа в этом отношении статистически не отличалась от 1-й группы (45% vs 38%, p = 0,39), что подтверждалось сравнением показателей CAS, uGAGs, sICAM-1, полученными в стадии ремиссии АО. *Выводы.* 1. Отсутствие статистически достоверных различий параметров, полученных в неактивную фазу АО у пациентов 3-й и 1-й групп позволяет рекомендовать активное наблюдение при планировании лечения АО. 2. Наиболее эффективной тактикой лечения АО II степени следует считать комбинированную иммуносупрессивную терапию.

## The Features of the Clinical Course and Treatment of Moderately Severe Graves' Ophthalmopathy in Patients with Graves' Disease in Response to Catamnesis

*E.K. Fattakhova, T.I. Rodionova*

*Department of Endocrinology of the Medical University of Saratov*

*Objective.* To document the course of Graves' ophthalmopathy (GO), following immunosuppressive therapy and the spontaneous course of the disease in patients with Graves' disease (GD). *Design.* Randomized study with three-year follow-up. *Patients.* 150 euthyroid patients with moderately severe GO. *Intervention.* In group 1 (n = 52) patients received glucocorticoids (GC) alone (prednisolone per os for 5 months, starting dose, 50–80 mg/d; or intravenous, 500–1000 mg/d, given during 3 days weekly; 5–6 cycles in all). Group 2 (n = 51) treated by GC in combination with orbital radiotherapy (16–20 Gy). None of 47 patients of group 3 treated with immunosuppressive therapy either due to contraindications to corticosteroids, or refusal of patients (spontaneous course of GO). *Measurements:* The activity of GO was scored by the method of Mourits et al., 1997, (Clinical Activity Score, CAS) and confirmed by the assessment of serum sICAM-1 (soluble form of intercellular adhesion molecule-1) and uGAGs (the urinary excretion of glycosaminoglycans). *Results.* Group 2 was characterized with the earliest establishment of the inactive GO (CAS ≤ 2) (in 2.7 ± 1.4 months after beginning of the treatment) (p < 0.05), and the lowest frequency of deteriorations (p < 0.05). In the end of observation the “burnt out” stage of GO (fibrosis) was revealed in 98% of patients of group 2, that statistically differs from two other groups (p < 0.001). Group 3, in this respect, statistically did not differ from group 1 (45% vs 38%, P = 0.39), detected by comparison of CAS values, uGAGs, sICAM-1, obtained in inactive GO. *Conclusions.* 1) the absence of statistical verified differences of parameters, obtained in the inactive GO in groups 3 and 1 allow to use active observation at the planning of GO treatment; 2) the most effective strategy of treatment of moderately severe GO should be considered combined immunosuppressive therapy. *Key words:* graves' disease, ophthalmopathy, hyperthyroidism.

Аутоиммунная офтальмопатия (АО), самая частая экстраиреодная манифестация болезни Грейвса (БГ), является генетически детерминированным аутоиммунным рецидивирующим заболеванием, приводящим помимо косметического дефекта к развитию болевого синдрома, глаукомы, формированию стойкого угла косоглазия, снижению зрения вследствие возникновения нейропатии зрительного нерва и поражения роговицы; возможен подвывих или вывих глазного яблока из орбиты с последующей энуклеацией и утратой зрения [1, 3, 4, 6, 10, 13]. В связи с этим течение АО должно находиться под контролем эндокринолога и офтальмолога, владеющих методикой специального обследования и опытом лечения данного заболевания. Это обеспечит тщательное и детальное фиксирование активности заболевания и ответа на иммуносупрессивную терапию, так как она будет наиболее эффективна в фазу активного воспаления и только при условии наличия эутиреоза.

В имеющейся литературе нет достаточной определенности в оценке критериев активности АО, хотя многими исследователями отмечено, что среди наиболее широко используемых биохимических маркеров, отражающих степень активности аутоиммунного процесса в орбитах, преимуществом обладает определение уринарной экскреции гликозаминогликанов (uGAG) [3, 5, 9, 11]. Также в этом отношении заслуживает большого внимания исследование растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) в сыворотке крови [2, 7]. В дальнейшем необходимо продолжение проведения исследований, которые помогут бы установить истинную ценность определения uGAG и уровня sICAM-1 сыворотки крови в клинической практике.

Имуносупрессивная терапия чаще всего неспецифическое и достаточно тяжелое вмешательство для организма. По мнению многих исследователей, только 65% пациентов с АО способны продемонстрировать положительный эффект проведенного иммуносупрессивного лечения, и эффект этот оценивается как весьма скромный [4]. Учитывая, что клиническое течение АО не всегда имеет прогрессирующий характер, (что подтверждается наступлением спонтанных ремиссий), в данном простом рандомизированном исследовании мы поставили себе **цель** разработать дифференцированный подход к необходимости назначения и характеру иммуносупрессивной терапии на основании выявления особенностей течения АО II степени у больных с ДТЗ с учетом их анамнеза и вида проведенной иммуносупрессивной терапии или спонтанного течения АО, а также определить возможности использования показателей uGAG и sICAM-1 сыво-

ротки крови в качестве критериев активности АО и эффективности ее терапии.

### Материал и методы

В исследование было включено 150 пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и АО II степени в возрасте 20–60 лет, наблюдавшихся в течение 3 лет (табл. 1). Среди них 76,7% составили женщины (115 человек), 23,3% (35 человек) – мужчины. Диагноз БГ ставили на основании данных анамнеза, клинических проявлений, ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и исследования тиреоидного статуса. Уровень ТТГ (норма – 0,23–3,4 мЕд/л), fT4 (норма – 11–26 пмоль/л) и fT3 (3,2–7,2 пмоль/л) исследовался методом иммуноферментного анализа с помощью набора Monobind (США). Диагноз АО верифицировали с участием офтальмолога при помощи анамнестических данных, характерных клинических офтальмологических проявлений, УЗИ орбит (обследование осуществлялось в клинике глазных болезней СГМУ). Основными критериями, характеризующими патологический процесс, были избраны наиболее часто и значительно меняющиеся размеры экстраокулярных прямых мышц – верхней, нижней, медиальной и латеральной – и рассчитанный на основе суммирования их размеров интегральный показатель – мышечный индекс (МИ) (норма –  $14,1 \pm 1,4$  мм) [2]. Клиническая активность АО определялась с помощью шкалы клинической активности (Clinical Activity Score (CAS), Mourits et al., 1997), учитывающей 7 основных клинических признаков АО (табл. 1) [5, 12].

У всех 150 пациентов с АО как в активную фазу, так и в фазу ремиссии, а также у лиц группы контроля, состоящей из 30 практически здоровых людей тех же пола и возраста, методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами с помощью набора Bender MedSystems (Австрия) определялось содержание sICAM-1 сыворотки крови и методом этаноловой седиментации – суточная уринарная экскреция ГАГ.

Все пациенты были поделены на 3 группы наблюдения. (табл. 2). Пациенты в данных группах не отличались между собой по объему щитовидной железы и офтальмологическому статусу до лечения. Иммуносупрессивная терапия пациентов **1-й группы** (n = 52) осуществлялась только системным назначением глюкокортикоидов (ГК) (преднизолон внутрь, начальная доза 50–80 мг/сут или в виде пульс-терапии по 500 мг в/в капельно в течение 3 дней с 4-дневными интервалами; 3–4 курса). Пациенты **2-й группы** (n = 51) получали комбинированную иммуносупрессивную терапию (ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит – 16–20 Грей). Пациенты **3-й груп-**

**Таблица 1.** Шкала клинической активности (CAS; Mourits et al., 1997)

- 1) спонтанная ретробульбарная болезненность (болезненное чувство давления за глазами в течение последних 4 недель);
- 2) боль при движениях глаз (при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз в течение последних 4 недель);
- 3) покраснение (эритема) век;
- 4) отек век;
- 5) инъекция конъюнктивы (диффузное покраснение конъюнктивы, покрывающее, по меньшей мере, один квадрант);
- 6) хемоз;
- 7) отек карункулы.

1 балл соответствует 1 признаку; таким образом, общий счет варьирует от 0 (нет активности) до 7 (выраженная активность).

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов (M ± SD)

Параметры	1 группа (n = 52)	2 группа (n = 51)	3 группа (n = 47)	<i>p</i>	Контроль (n = 30)
Женщины/ мужчины	40/12	39/12	36/11	> 0,05	23/7
Средний возраст (года)	43,08 ± 9,9	45,1 ± 10,4	44,09 ± 8,77	> 0,05	43,36 ± 10,0
Продолжительность БГ (годы)	4,43 ± 2,0	4,09 ± 2,0	3,9 ± 1,7	> 0,05	–
Продолжительность АО (годы)	3,84 ± 2,0	3,53 ± 1,9	3,4 ± 1,7	> 0,05	–
Курильщики (%)	25	24	22	> 0,05	24

пы (n = 47) также нуждались в иммуносупрессивной терапии (наличие, по крайней мере, одного из следующих симптомов: диплопия, повышенное внутриглазное давление или лагофтальм [1, 8]), но не получали ее по разным причинам (наличие противопоказаний для иммуносупрессивной терапии, категорический отказ от ее проведения) (спонтанное течение АО). Критериями исключения являлись: тяжелая форма ДТЗ, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, онкологические заболевания, сахарный диабет, заболевания, в основе патогенеза которых лежит деструкция соединительной ткани (ревматологическая патология, системные заболевания соединительной ткани, деформирующий остеоартроз), и заболевания, для которых в настоящее время показан аутоиммунный патогенез, а также беременность.

**Статистический анализ** проведен с использованием программ SPSS и Biostatistica 4.03 (S.A. Glantz, "McGraw Hill", перевод на русский язык – "Практика", 1998). При сравнении двух независимых выборок использовали непарный критерий Стьюдента (*t*), критерий Манна – Уитни (*T*, для значения CAS) и  $\chi^2$  (хи-квадрат, диплопия). При сравнении двух зависимых выборок использовали парный *t*-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона для CAS (*W*) и  $\chi^2$  (хи-квадрат, диплопия). Проводился также корреляционный анализ Пирсона. Критический уровень

значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В результате лечения АО отмечался постепенный регресс глазных симптомов, определяемый при помощи CAS. При этом пациенты отмечали в первую очередь уменьшение таких субъективных проявлений, как слезотечение, светобоязнь, ощущение песка в глазах, чувство распирания в орбитах. Напротив, экзофтальм, диплопия и периорбитальный отек регрессировали значительно медленнее. Фаза ремиссии АО (CAS J 2) раньше всего устанавливалась во 2-й группе – через  $2,7 \pm 1,4$  мес от начала лечения ( $p < 0,05$ ), в то время как в 1-й группе пациентов – через  $3,5 \pm 1,6$  мес и в 3-й группе – через  $3,6 \pm 1,3$  мес от момента взятия под наблюдение, что достоверно не отличается от сроков наступления ремиссии в 1-й группе пациентов ( $p = 0,62$ ). Поэтому спустя 1 год от момента взятия под наблюдение все пациенты, клинически эутиреоидные, продемонстрировали отчетливую клиническую гетерогенность офтальмологического (табл. 3) и биохимического статусов (табл. 4), что обусловлено переходом фазы обострения АО в фазу ремиссии. Через 3 года наблюдения было установлено, что "выгоревшая" стадия АО (стадия фиброза, установленная на основании данных УЗИ орбит) наблюдалась у 98% пациентов 2-й

Таблица 3. Офтальмологический статус пациентов (M ± SD)

Показатель	1 группа (n=52)		2 группа (n=51)		3 группа (n=47)	
	активная фаза	фаза ремиссии	активная фаза	фаза ремиссии	активная фаза	фаза ремиссии
CAS, баллы	5,02 ± 0,8	2,6 ± 0,9	5,18 ± 0,7	1,39 ± 0,5	5,00 ± 0,36	2,26 ± 0,9
Отличия между группами	t = 35,03; p < 0,001		t = 58,62; p < 0,001		t = 26,65; p < 0,001	
Экзофтальм, мм	22,23 ± 1,2	21,43 ± 1,34	22,33 ± 0,8	20,28 ± 1,5	22,04 ± 0,9	21,08 ± 0,9
Отличия между группами	t = 13,6; p < 0,001		t = 8,82; p < 0,001		t = 5,37; p < 0,001	
МИ, мм	23,15 ± 0,7	22,3 ± 0,8	23,23 ± 0,7	19,62 ± 0,6	22,94 ± 0,7	22,2 ± 0,6
Отличия между группами	t = 8,9; p < 0,001		t = 25,9; p < 0,001		t = 6,0; p < 0,001	
Диплопия, количество пациентов	50/52	31/52	49/51	22/51	44/47	27/47
Отличия между группами	$\chi^2 = 20,15$ , df = 1; p < 0,001		$\chi^2 = 33,78$ , df = 1; p < 0,001		$\chi^2 = 16,64$ , df = 1; p < 0,001	

группы, что достоверно отличается от 1-й (38%;  $\chi^2 = 41,97$ ; df = 1; p < 0,001) и 3-й групп (45%;  $\chi^2 = 22,28$ ; df = 1; p < 0,001), причем 3-я группа в этом отношении достоверно не отличалась от 1-й ( $\chi^2 = 0,74$ ; df = 1; p = 0,39). АО в стадии умеренного обострения (CAS – 3-4 балла) наблюдалась у 62% пациентов 1-й группы, у 2% пациентов 2-й группы и у 55% пациентов 3-й группы.

В фазу ремиссии во всех трех группах было выявлено достоверное снижение уровней CAS (рис. 1), sICAM-1 (рис.2), uGAG (рис.3), МИ (рис.4) и показателей экзофтальмометрии. Причем все эти параметры, полученные у пациентов 2-й группы, достоверно отличались от таковых у пациентов 1-й группы (p < 0,001). Это свидетельствует о большей эффективности коррекции обострения АО II степени, комбинированной иммуносупрессией (применение системного назначения ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит), по сравнению только с монотерапией ГК.

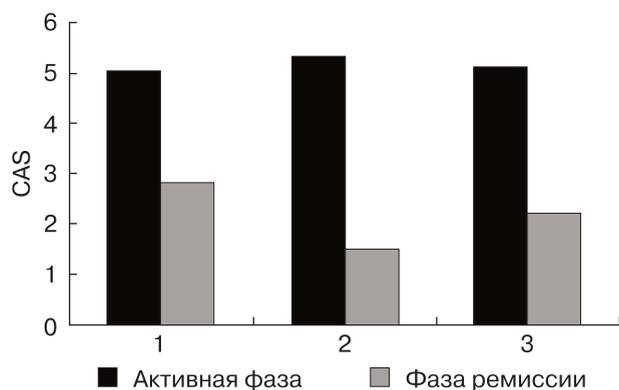
При сравнительном анализе показателей у пациентов 2-й группы, полученных в фазу ремиссии, с таковыми 3-й группы также установлено их досто-

верное отличие: uGAG (t = 3,87; p < 0,001), sICAM-1 (t = -2,62; p = 0,01), МИ (t = -20,55; p < 0,001), CAS (t = -3,31; p = 0,002) и показателей экзофтальмометрии (t = -2,6; p = 0,01). Однако при аналогичном сравнении показателей 1-й и 3-й групп достоверного отличия для значений CAS (t = 1,95; p = 0,055), МИ (t = 0,69; p = 0,49) и экзофтальма (t = 1,46; p = 0,15) выявлено не было. Последний факт позволяет говорить о спонтанной ремиссии АО (самопроизвольном переходе “невыгоревшей” стадии АО в “выгоревшую” стадию (стадию фиброза) без какого-либо иммуносупрессивного вмешательства). Только такие параметры пациентов 3-й группы, как uGAG (t = 3,87; p < 0,001) и sICAM-1 (t = 2,13; p = 0,035), достоверно отличались от соответствующих параметров пациентов 1-й группы.

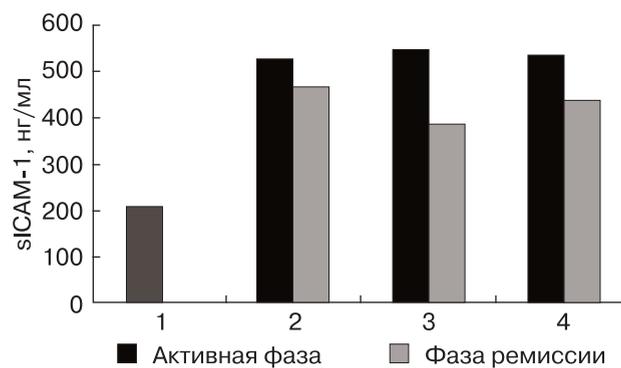
Также проведено сравнение частот обострения во всех изучаемых группах. Самой низкой частота обострений была во 2-й группе пациентов: 1 раз в год с ремиссиями по 8,2 ± 1,5 мес (p < 0,05). Напротив, частота обострений АО в 1-й группе была самой высокой: до 3 раз в год с продолжительностью ремиссий 3,7 ± 1,4 мес (p = 0,013). Обострения в 3-й груп-

Таблица 4. Параметры uGAG и sICAM-1 сыворотки крови (M ± SD)

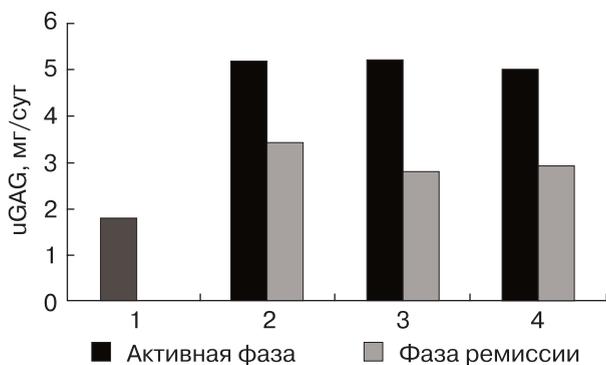
Показатель	1 группа (n=52)		2 группа (n=51)		3 группа (n=47)		Контроль
	активная фаза	фаза ремиссии	активная фаза	фаза ремиссии	активная фаза	фаза ремиссии	
uGAG, мг/сут	5,11 ± 0,8	3,44 ± 0,5	5,23 ± 0,8	2,76 ± 0,5	5,07 ± 0,6	2,95 ± 0,7	1,78 ± 0,13
Парный t-критерий, p	t = 42,1; p < 0,001		t = 60,7; p < 0,001		t = 64,2; p < 0,001		W = 2856 p < 0,001
sICAM-1, нг/мл	520,8 ± 90,24	463,2 ± 70,89	539,2 ± 87,9	389,3 ± 92,5	529,5 ± 88,0	432,7 ± 71,1	205 ± 25
Отличия между группами	t = 5,7; p < 0,001		t = 21,1; p < 0,001		t = 14,79; p < 0,001		W = 2856 p < 0,001



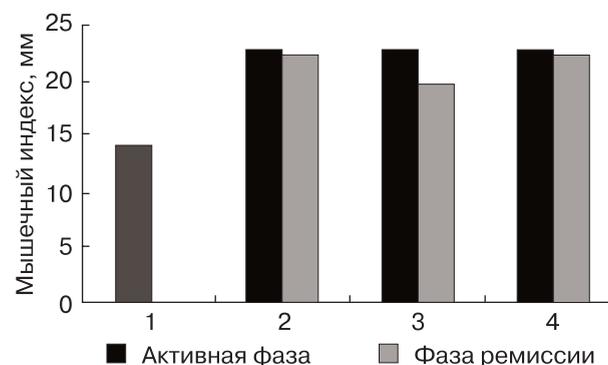
**Рис. 1.** Динамика CAS у пациентов с АО. 1 – лечение только ГК; 2 – лечение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит; 3 – спонтанное течение АО.



**Рис. 2.** Динамика значений sICAM-1 в процессе лечения/наблюдения у пациентов с АО. 1 – группа контроля; 2 – лечение только ГК; 3 – лечение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит; 4 – спонтанное течение АО.



**Рис. 3.** Значения суточной уринарной экскреции ГАГ в процессе лечения/наблюдения пациентов с АО. 1 – группа контроля; 2 – лечение только ГК; 3 – лечение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит; 4 – спонтанное течение АО.



**Рис. 4.** Значения МИ в процессе лечения/наблюдения пациентов с АО. 1 – группа контроля; 2 – лечение только ГК; 3 – лечение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит; 4 – спонтанное течение АО.

пе пациентов случались до 2 раз в год, ремиссии продолжались  $5,7 \pm 1,8$  мес.

Таким образом, применение комбинированной иммуносупрессивной терапии снижает абсолютный риск обострения АО на 60% по сравнению с применением только системного назначения ГК. Также можно сделать вывод о том, что отсутствие в анамнезе самого факта проведения иммуносупрессивного лечения не приводит к прогрессированию АО. Более того, спонтанная ремиссия в 3-й группе пациентов наступила раньше и длилась дольше, чем в 1-й группе пациентов. По нашему мнению, это можно объяснить естественной сменой фаз течения АО, от активной фазы прогрессирующего обострения (“выгоревшая” офтальмопатия) и через переходную фазу частичного регресса симптоматики до статической (неактивной) фазы (“выгоревшая офтальмопатия”). По мнению многих авторов, при типичных случаях

активная фаза АО длится в течение 1 года, затем у большинства пациентов наступает ремиссия [4–6, 10]. ГК являются мощными модуляторами иммунной функции, которая действует на нескольких уровнях воспалительного каскада [5, 6, 10]. Возможно, что иммуносупрессия ГК, будучи чаще всего неспецифическим вмешательством в иммунную систему организма, нарушает естественную смену фаз, усугубляя дефицит Т-супрессорной функции и усиливая антигенную стимуляцию. Поэтому в орбитах аутоиммунное воспаление вместо того, чтобы стихать до минимума, приобретает волнообразное течение, что и объясняет высокую частоту обострений АО и малую длительность ремиссий после проведения иммуносупрессии ГК. Это подтверждается мнением многих авторов о том, что рецидивы АО довольно частая проблема терапии ГК, особенно перорального приема [5]. Нарушает ли естественный ход

течения АО лучевая терапия, остается неясным. Если результатом облучения орбит является деструкция лимфоцитов, новые популяции этих клеток могут заново “населить” орбиту и возобновить воспаление. Сочетание применения ГК с лучевой терапией на область орбит, вероятно, воздействует на оба звена иммунитета (клеточное и гуморальное), способствуя стиханию аутоиммунного воспалительного процесса. Тем не менее для окончательного решения этой задачи необходимо дальнейшее изучение особенностей иммунологического статуса на фоне проведения подобной иммуносупрессии.

С учетом возможной взаимосвязи uGAG и уровня sICAM-1 сыворотки крови с активностью аутоиммунного процесса в орбитах нами был проанализирован офтальмологический статус у больных всех трех групп. Обнаружено, что в **фазу обострения** АО значения uGAG ( $r_1$ ) и показатели sICAM-1 ( $r_2$ ) коррелировали с возрастом ( $r_1 = 0,3$ ,  $p = 0,028$ ;  $r_2 = 0,32$ ,  $p = 0,021$ ), со значениями CAS ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ;  $r_2 = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ), МИ ( $r_1 = 0,38$ ,  $p = 0,006$ ;  $r_2 = 0,38$ ,  $p = 0,005$ ), экзофтальма ( $r_1 = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ;  $r_2 = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) и с наличием диплопии ( $r_1 = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ;  $r_2 = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ). Показатели uGAGs в отличие от sICAM-1 также коррелировали с полом ( $r_1 = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ) и со значением  $fT_4$  ( $r = 0,309$ ;  $p = 0,026$ ). Также в фазу активной АО нами выявлены корреляционные связи значений CAS с возрастом ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,004$ ) и с наличием диплопии ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ).

В **фазу ремиссии** АО показатели uGAG ( $r_1$ ) и sICAM-1 ( $r_2$ ) коррелировали со значением CAS ( $r_1 = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ;  $r_2 = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ), с полом ( $r_1 = 0,44$ ,  $p = 0,006$ ;  $r = 0,49$ ,  $p = 0,001$ ), со значением  $fT_4$  ( $r_1 = 0,3$ ,  $p = 0,03$ ;  $r_2 = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ) и с курением ( $r_1 = 0,35$ ,  $p = 0,017$ ;  $r = 0,47$ ,  $p = 0,001$ ). Кроме того, эти показатели коррелировали между собой как в фазу обострения АО ( $r = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ), так и в фазу ремиссии ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ). Также в фазу ремиссии нами выявлены корреляционные связи между значением CAS и уровнем  $fT_4$  ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), полом ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ) и курением ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,014$ ), а также между МИ и курением ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ).

Наличие статистически значимых корреляционных связей в обе фазы АО между вышеуказанными показателями и уровнями ТТГ продолжительностью ДТЗ и АО нами не подтверждено. В группе пациентов со спонтанным течением АО (в фазу обострения) нами обнаружена обратная корреляционная зависимость uGAGs и ТТГ ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,008$ ). Следовательно, определяющим фактором перехода активной стадии АО в неактивную была оптимальная коррекция тиреоидного статуса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение uGAG в активную фазу заболевания закономерно вследствие усиленной продукции ГАГ активированными фибробластами под воздействием провоспалительных цитокинов. Большой интерес представляет исследование данного показателя в сомнительных случаях определения активности АО как до, так и после проведенного иммуносупрессивного лечения (если CAS = 3–4 балла), так как повышенные значения uGAGs могут выступать в качестве прогностического фактора течения АО. Аналогичным фактором могут служить высокие уровни sICAM-1 сыворотки крови.

### Выводы

1. Выявленная корреляционная зависимость между уровнем uGAG ( $r_1$ ) и sICAM-1 ( $r_2$ ) и клинической активностью (CAS) как в фазу обострения АО ( $r_1 = 0,78$ ;  $r_2 = 0,73$ ), так и в фазу ремиссии ( $r_1 = 0,87$ ;  $r_2 = 0,77$ ) у пациентов с БГ и АО II степени свидетельствует о возможности использования данных параметров не только в качестве маркеров клинической активности АО, но и маркеров эффективности проведенной иммуносупрессивной терапии.

2. Отсутствие достоверного отличия исследуемых параметров, полученных в фазу ремиссии в группах со спонтанным течением АО и после проведенного иммуносупрессивного лечения ГК (45% vs 38%,  $p > 0,05$ ) в совокупности с более частыми обострениями в последнем случае, позволяет при планировании лечения АО в первую очередь придерживаться тактики активного наблюдения.

3. Отсутствие тенденции к регрессу симптоматики, сопровождающееся стабильно высокими значениями CAS, uGAGs и sICAM-1, указывает на необходимость назначения превентивной иммуносупрессивной терапии для предотвращения угрозы развития осложнений (поражения роговицы, диска зрительного нерва, развития внутриглазной гипертензии).

4. Наиболее эффективным методом лечения обострения АО II степени следует считать, по нашим данным, комбинированную иммуносупрессивную терапию (системное назначение ГК в сочетании с лучевой терапией на область орбит).

### Список литературы

1. Родионова Т.И. Современные представления о патогенезе, клиническом течении, диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. 1997. № 6. С. 46–50.
2. Родионова Т.И. Роль растворимой формы межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 в ранней диагностике и оценке эффективности терапии аутоиммунной офтальмопатии у боль-

- ных диффузным токсическим зобом / Т.И. Родионова, М.Ю. Ледванов // Проблемы эндокринологии. 1998. № 3. С. 16–19.
3. Родионова Т.И. Ранняя диагностика, критерии выбора, тактика лечения, прогноз течения аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом: Автореферат дис.... докт. мед наук. М., 1998. 46 с.
  4. Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease / RS Bahn // J. Clin. Endocrinol Metab. 2003. V. 88. Suppl. 5. P. 1939–1946.
  5. Bartalena L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives / L Bartalena, A Pinchera, C Marcocci // Endocr. Rev. 2000. V. 21. P. 168–199.
  6. Cawood T. Recent developments in thyroid associated disease / T. Cawood, P. Moriarty, D. O'Shea // Brit. Med. J. 2004. Vol. 329. Suppl. 8. P. 385–390.
  7. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy / A De Bellis, S Di Martino, F Fiordelisi et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. Suppl. 4. P. 1222–1225.
  8. Devron HC. The ophthalmopathy of Graves' disease / H.C. Devron // Med. Clin. North. Am. 1991. V. 75. N 2. P. 97–119.
  9. Increased sulfatation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy / C Hansen, R Rouhi, G. Fürster and GJ Kahaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. Suppl. 4. P. 1409–1413.
  10. Kazim M. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy / M Kazim, R Goldberg, TJ Smith // Arch. Ophthalmol. 2002. V. 120. Suppl. 3. P. 380–386.
  11. Comparison of practical method for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Graves' ophthalmopathy / JR Martins, RP Furlanetto, LM Oliveira et al. // Clin. Endocrinol. Oxf. 2004. V. 60. Suppl. 6. P. 726–733.
  12. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy / MP Mourits, MF Prummel, WM Wiersinga et al. // Clin. Endocrinol. 1997. V. 47. P. 9–14.
  13. Prabhakar B.S. Current perspectives on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy / BS Prabhakar, RS Bahn, TJ Smith // Endocr. Rev. 2003. V. 24. Suppl. 6. P. 802–835.