



Данилова Л.И.¹, Короленко Г.Г.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Новые подходы к лечению пациентов с аутоиммунной офтальмопатией (по материалам Клинических практических рекомендаций 2016 и 2021 гг. Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) по ведению пациентов с орбитопатией Грейвса, одобренных Европейским обществом эндокринологов (ESE))

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.12.2021

Принята: 12.01.2022

Контакты: Larisa.dan@gmail.com, korolenko.g@gmail.com

Резюме

Лечение аутоиммунной офтальмопатии (АИО) остается непростой задачей для клиницистов, требует пациентоориентированного подхода и анализа эффективности каждого этапа терапии. В обновленных рекомендациях четко прописан алгоритм лечения АИО с выделением терапии первого и второго уровня. Глюкокортикоиды остаются первой линией терапии. Значительный прорыв в понимании патогенеза АИО позволил активно использовать как уже известные, так и новые препараты антипролиферативного действия, биологическую терапию как вторую линию лечения при неудаче применения глюкокортикоидов. Возросло значение лучевой терапии на область орбит. Выделены приоритеты при лечении АИО и тиреотоксикоза в случае болезни Грейвса. Ознакомление эндокринологов и офтальмологов с представленными рекомендациями позволит улучшить результаты лечения пациентов с АИО и качество их жизни. С учетом новых трактовок механизмов развития АИО и практического опыта представляется целесообразным изменение протокола лечения АИО в Республике Беларусь.

Ключевые слова: аутоиммунная офтальмопатия, болезнь Грейвса, лекарственные препараты, протокол лечения, рекомендации, терапия первой линии, терапия второй линии

Danilova L.¹, Korolenko G.²

¹ Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Clinical Hospital No. 10, Minsk, Belarus

New Approaches to Treatment of Patients with Autoimmune Ophthalmopathy (the Review of the 2016 and 2021 Clinical Practice Guidelines of the European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) for the Management of Graves' Orbitopathy Endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE))

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.12.2021

Accepted: 12.01.2022

Contacts: Larisa.dan@gmail.com, korolenko.g@gmail.com

Abstract

The medical management of autoimmune ophthalmopathy (AIO) is a challenge for clinicians requiring a thoughtful analysis of each stage of treatment and considerable skill. Based on the accumulated experience, the AIO management algorithm which provides the first- and the second-line treatment is clearly defined in the updated Guidelines. Due to their pathogenic validity, effectiveness and widespread availability, glucocorticoids have remained the first-line treatment. A major breakthrough in the understanding of AIO pathogenesis has allowed to actively use well-established and new antiproliferative drugs and biological agents as a second-line treatment if there is no response to glucocorticoids. The efficacy of orbital radiotherapy has increased. Priorities in the AIO management and treatment of thyrotoxicosis in Graves' disease are highlighted. Endocrinologists' and ophthalmologists' awareness of the updated Guidelines will significantly improve the treatment outcomes in patients with AIO and their quality of life. Taking into account the new insights into the pathogenesis of AIO and clinical experience, it seems appropriate to amend the protocol for the medical management of AIO in the Republic of Belarus.

Keywords: autoimmune ophthalmopathy, Graves' disease, drugs, treatment protocol, recommendations, first-line treatment, second-line treatment

Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все образования орбиты. Болезнь проявляется в разной степени увеличением выстояния глазных яблок, ограничением их подвижности из-за вовлечения в процесс глазодвигательных мышц и ретробульбарного пространства, пери- и ретробульбарным отеком. При осложненных формах возможны изменения роговицы, неврит зрительного нерва, не редкость – внутриглазная гипертензия.

АИО остается мультидисциплинарной проблемой, в решение которой вовлечены и эндокринологи, и офтальмологи. В последнее десятилетие пришло понимание того, что роль эндокринолога заключается в первую очередь в диагностике нарушений тиреоидного статуса и их коррекции, проведении патогенетического лечения иммунного тиреотоксикоза. В то же время задача офтальмолога – верификация офтальмологических признаков и симптомов АИО, их дифференциальная диагностика с другой патологией орбит, оценка степени поражения органа зрения и проведение динамического контроля в ходе осуществляемого лечения. При этом следует подчеркнуть, что тактика медикаментозной или комбинированной терапии АИО определяется совместным решением эндокринолога и офтальмолога, имеющих опыт ведения подобных пациентов, с учетом активности и тяжести АИО, а также другого аутоиммунного заболевания – болезни Грейвса (БГ) или аутоиммунного тиреоидита (АИТ), если имеет место такая ассоциация.

При ведении лиц с АИО следует учитывать, что до 50% пациентов с БГ имеют различные клинические проявления АИО. При этом АИО может манифестировать как до появления дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), так и одновременно или спустя месяцы и годы после развития БГ. Согласно публикациям и нашему опыту, в 7–10% случаев имеет место ассоциация АИО и АИТ со снижением функции ЩЖ (гипотиреозом). В 5–15% регистрируются случаи АИО без сочетания с заболеванием ЩЖ или без нарушений тиреоидного статуса, но с субклиническим АИТ. Данная группа пациентов в течение последующих 18 месяцев находится в группе риска по развитию иммунного тиреотоксикоза [1, 2].

АИО является социально значимым заболеванием. Косметический дефект, наблюдаемый даже при легких формах заболевания, способен вызвать тяжелую психосоциальную дезадаптацию у пациента. При тяжелых формах существует прямая угроза потери зрения и инвалидизации.

Лечение АИО остается одной из сложнейших задач и часто сопряжено с неудовлетворительными результатами. До 2016 г. отсутствовали единые подходы к ведению пациентов с АИО, существовало множество схем кортикостероидной терапии, а также комбинированной терапии – лучевой и с применением цитостатиков. В 2016 г. были опубликованы Рекомендации по лечению АИО Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) / Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO), в которых были систематизированы разрозненные подходы к лечению АИО и сделан основной акцент на иммуносупрессивное лечение заболевания кортикостероидами в виде пульс-терапии метилпреднизолоном [3].

Следует отметить, что к моменту издания в 2016 г. Рекомендаций по лечению орбитопатии Грейвса Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) / Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) [3] обсуждались и были на стадии завершения несколько рандомизированных клинических испытаний (РКИ) новых лекарственных препаратов, относящихся к группе биологических агентов и антипролиферативных средств для лечения среднетяжелой и активной АИО [4, 5]. Это и стало отправной точкой для подготовки Клинических практических рекомендаций, которые были опубликованы в Европейском журнале эндокринологии в августе 2021 г. [6]. В этой связи представляется важным оценить изменения в протоколах лечения пациентов с АИО 2016 г. и 2021 г.

Рабочая группа использовала следующую систему кодирования: 1) указывает на высокую степень рекомендации и ассоциируется с фразой «мы рекомендуем»; 2) обозначает низкую степень рекомендации и ассоциируется с фразой «мы предлагаем». Оценка качества доказательной базы: ØØØØ обозначает доказательность очень низкого качества; ØØØØ – низкого качества; ØØØØ – среднего качества; ØØØØ – высокого качества.

С учетом сложности и непредсказуемости течения АИО в новых рекомендациях четко прописана первая линия терапии, и в случае неудачи – 6 вариантов второй линии терапии в зависимости от клинической картины, предпочтений пациента, особенностей развития системы здравоохранения в стране и покрытия расходов страховыми компаниями.

Рекомендации в новой редакции имеют четкий пациентоориентированный подход. В частности, при обсуждении плана лечения необходимо подробно проинформировать пациента о том, что ему/ей предстоит пройти сложный путь, четко разъяснив преимущества и риски различных терапевтических подходов [Рекомендация № 9, 1, ØØØØ]. Пациент должен быть осведомлен о том, что сложно предсказать, каков будет ответ на избранную совместно с эндокринологом и офтальмологом терапию. Пациент должен знать, что даже в случае ответа на лечение для восстановления внешнего вида и функции глаза может потребоваться дополнительное медицинское и/или хирургическое лечение, в частности реконструктивное хирургическое вмешательство.

Классификация АИО

Как и в предыдущей редакции рекомендаций, выбор метода лечения основан на клинической активности, тяжести и продолжительности АИО [3], поскольку иммуносупрессивная терапия менее эффективна после 18 месяцев продолжительности заболевания [Рекомендация № 1, 1, ØØØØ].

Для оценки клинической активности (CAS) по-прежнему предлагается использование шкалы CAS, которая включает семь параметров: АИО определяется как активная, если CAS >3/7 баллов (табл. 1).

Для количественной оценки активности заболевания и прогнозирования ответа на противовоспалительное лечение и исход АИО целесообразным может быть

Таблица 1
Оценка клинической активности АИО с использованием шкалы CAS
Table 1
Assesment of AIO activity by the clinical activity score (CAS)

Оценка клинической активности АИО	
1.	Спонтанная ретробульбарная боль
2.	Боль при попытке взгляда вверх или вниз
3.	Покраснение век
4.	Покраснение конъюнктивы (слизистой оболочки глаза)
5.	Отек полулунной складки или слезного мясца
6.	Отек век
7.	Отек конъюнктивы (хемоз)

Таблица 2
Классификация степени тяжести АИО
Table 2
Classification of AIO severity

Классификация	Признаки
Легкая АИО	Пациенты, у которых имеющиеся признаки АИО незначительно влияют на качество жизни и являются недостаточными, чтобы обосновать применение иммуномодуляции или хирургического лечения. Обычно у таких пациентов имеются один или несколько следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">■ незначительная ретракция век (<2 мм);■ легкое вовлечение мягких тканей глаза;■ экзофтальм <3 мм выше нормы в зависимости от расы и пола;■ отсутствие диплопии или интермиттирующая диплопия и изъязвление роговицы в ответ на лубриканты
АИО средней степени тяжести	Пациенты с АИО без угрозы потери зрения, у которых имеющиеся признаки заболевания существенно влияют на качество жизни и являются достаточными, чтобы оправдать риски иммуносупрессивной терапии (при активной АИО) или хирургического лечения (при неактивной АИО). Обычно у таких пациентов имеются один или несколько следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">■ ретракция век >2 мм;■ умеренное или сильное вовлечение мягких тканей глаза;■ экзофтальм >3 мм выше нормы в зависимости от расы и пола;■ непостоянная или постоянная диплопия
АИО с угрозой потери зрения	Пациенты с дистиреодной оптической нейропатией и/или с разрывом роговицы

использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. Однако стоимость и доступность метода существенно ограничивают применение МРТ в повседневной практике. Определены показания для МРТ и компьютерной томографии (КТ): МРТ орбит показана пациентам с односторонним или выраженным асимметричным экзофтальмом, при подозрении на оптическую нейропатию и при зутиреозе с нормальными показателями содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови. КТ орбит показана перед проведением декомпрессионной операции [7].

Для оценки тяжести АИО рекомендовано использовать классификацию EUGOGO, согласно которой выделяют легкую АИО, АИО средней степени тяжести и АИО с угрозой потери зрения, или тяжелую (табл. 2), поскольку именно данная классификация была апробирована в клинических исследованиях.

Следует отметить, что во многих центрах Азии и Северной Америки продолжают пользоваться классификацией Американской тиреодной ассоциации (ATA) NOSPECS, где стадии 2с, 3–5 вс и весь класс 6, оценивающий зрительные функции и вовлечение зрительного нерва, рассматриваются как средней тяжести и тяжелые [8].

Оценка результатов лечения

В новой редакции рекомендаций предложена стандартизированная оценка результатов лечения, которая была применена в ряде исследований. Для субъективной оценки результата лечения предпочтительно использование опросника оценки качества жизни пациента (GO-QoL) [9]. В целях объективной оценки качества лечения среднетяжелой и активной форм АИО предлагают использование комплексной шкалы [9, 10], состоящей из следующих объективных параметров: уменьшение

глазной щели на ≥ 2 мм, сокращение на ≥ 1 баллу по 5-параметровой шкале CAS (за исключением субъективной, спонтанно возникающей боли или боли при движении глазом, о которой сообщает пациент), уменьшение экзофтальма на ≥ 2 мм, увеличение подвижности глаза на $\geq 8^\circ$ в любом направлении. Улучшение ≥ 2 признакам на одном глазу без ухудшения на другом глазу можно рассматривать как положительный ответ на лечение [9]. Другие признаки рассматриваются как вторичные и включают экзофтальм, ретракцию века, подвижность глаза, остроту зрения, оценку клинической активности CAS, внутриглазное давление, оценку орбитального объема, данные МРТ и показатели уровня АТ к рецептору ТТГ. Оптимально результат лечения следует оценивать через три месяца после проведенной терапии [9].

Наблюдение в специализированных центрах. Контроль факторов риска

В новой редакции вновь подчеркивается необходимость направлять пациентов с АИО для консультирования в специализированные центры, где возможно оказание как эндокринологической, так и офтальмологической помощи [Рекомендация № 2, 1, $\emptyset\emptyset\emptyset$]. Особенно это касается пациентов с факторами риска. В качестве факторов риска, известных и ранее, выделяют курение, высокий титр АТ к рецептору ТТГ, колебания тиреоидного статуса на фоне БГ [10, 11]. Неожиданно было замечено, что и высокие значения общего холестерина сыворотки крови также ассоциированы с высокой активностью АИО, что позволило дискутировать о «провоспалительной активности холестерина» [12]. По-видимому, более вероятно, что величины холестеролемии могут отражать колебания концентраций свободных фракций тиреоидных гормонов, что само по себе является мощным фактором индукции процессов аутоагрессии [12]. В новых рекомендациях, как и ранее, отдельно подчеркивается курение как фактор риска прогрессирования АИО, а также необходимость полного отказа от курения [Рекомендация № 3, 1, $\emptyset\emptyset\emptyset$].

В качестве фактора риска прогрессирования АИО обращается внимание на проведение терапии БГ радиоактивным йодом без «прикрытия» глюкокортикоидными гормонами. Достаточное количество публикаций сообщают о развитии АИО или обострении АИО после монотерапии радиоактивным йодом. Особенно много таких случаев было описано в конце 90-х годов.

Прогрессирование АИО на фоне радиойодтерапии можно предотвратить или минимизировать пероральным назначением кортикостероидов [13]. Как было отмечено в предыдущих рекомендациях (2016 г.) [6], доза 0,3–0,5 мг/кг преднизолона используется у лиц, которые подвержены высокому риску прогрессирования и/или развития *de novo* АИО (курильщики, высокие уровни АТ к рецептору ТТГ, тяжелый гипертиреоз, предшествующий манифестации АИО). Предлагаемая длительность назначения кортикостероидов при ежедневном приеме – не менее 3 месяцев [14]. При низком риске прогрессирования доза преднизолона составляет 0,1–0,2 мг/кг с постепенным снижением и отменой через 6 недель [Рекомендация № 5, 1, $\emptyset\emptyset\emptyset$].

Наш опыт свидетельствует об эффективности альтернирующих схем приема метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела через день в течение более короткого периода до 1 месяца, если назначается своевременно сразу же после получения радиоактивного йода, что позволяет не растягивать прием «противовоспалительных» доз глюкокортикоидов, так как именно дозировка в 1,0–1,5 мг/кг массы тела является иммуносупрессивной, а меньшие дозы – противовоспалительными [1].

Местное лечение

У пациентов с БГ часто наблюдается сухость и воспаление слизистой оболочки глаза. Высыханию глаза способствует ряд факторов: увеличение ширины глазной щели, экзофтальм, частота моргания, отставание век, лагофтальм, слабый феномен Белла из-за ограничительного вращения глаза, а также измененная осмолярность слезной жидкости. Лечение с применением искусственной слезы и офтальмологических гелей/мазей с возможным заклеиванием век или с использованием плавательных очков в ночное время при наличии сильного лагофтальма рекомендуется всем пациентам с АИО, а также пациентам с БГ без явных признаков АИО, у которых имеются симптомы сухого глаза. Уменьшению глазной щели может способствовать инъекция ботулинического токсина в мышцу, поднимающую веко [15] [Рекомендация № 6, 1, ØØØØ].

Лечение аутоиммунной офтальмопатии легкой степени

Предпочтение отдают выжидательно-наблюдательной тактике и местной терапии в виде искусственной слезы. Как и в предыдущей версии 2016 г., в рекомендациях 2021 г. рекомендуют длительный прием препаратов селена – селенит натрия по 200 мкг ежедневно или селенометионин по 100 мкг в день в течение 6 месяцев.



Рис. 1. Алгоритм ведения легкой формы АИО
Fig. 1. Algorithm for the management of mild AIO

Согласно проведенным исследованиям, положительный эффект после терапии препаратами селена может сохраняться до 6 месяцев [16]. В ряде случаев даже при легкой степени АИО может существенно страдать качество жизни. Таким пациентам в порядке исключения после совместного принятия решения может быть назначена иммуносупрессивная терапия (рис. 1) [3] [Рекомендация № 7, 1, ØØØØ; Рекомендация № 8, 2, ØØØØ].

Лечение пациентов с АИО среднетяжелого течения в активной фазе

Принципиально новой позицией в новых рекомендациях в отношении лечения пациентов с АИО среднетяжелого течения в активной фазе явилось выделение терапии первого и второго уровня (рис. 2).

Результаты лечения обычно лучше, если начинать терапию АИО как можно раньше на пике ее активности. Согласно опубликованным исследованиям, эффективность иммуносупрессивной терапии составляет от 50 до 80%, однако она не всегда приводит к полному удовлетворительному ответу [17].

При остаточных явлениях в неактивной фазе заболевания часто требуется реконструктивная хирургия. Пациентам, не отвечающим на лечение, может потребоваться повторный курс иммуносупрессивной терапии с использованием различных

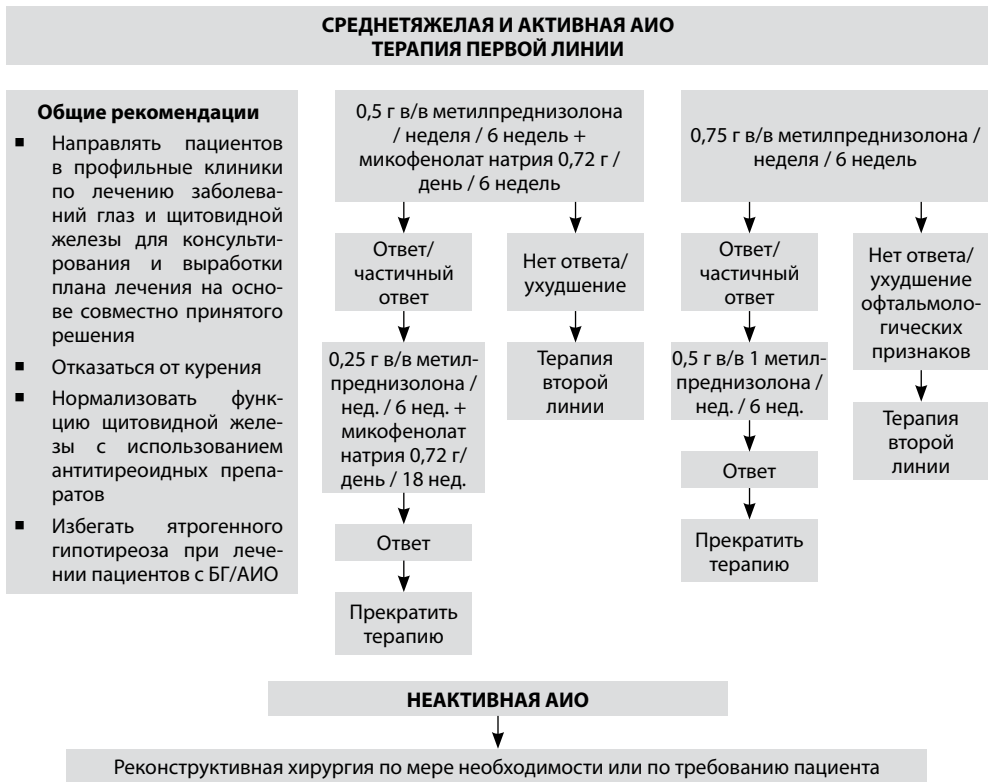


Рис. 2. Алгоритм терапии первой линии лечения при среднетяжелой и активной АИО
Fig. 2. Algorithm for the first-line management of moderate-to-severe and active AIO

препаратов / методов лечения по отдельности или в комбинации [Рекомендация № 8, 2, ØØØØ].

В качестве основной терапии АИО по-прежнему выступают системные глюкокортикоиды. Несмотря на эффективность пероральных форм, глюкокортикоиды предпочтительно вводить внутривенно, поскольку, как было показано в РКИ, этот путь введения лучше переносится пациентами и сопровождается лучшими результатами (77–88% против 51–63%) [18, 19]. Чаще используют кумулятивную дозу 4,5 г метилпреднизолона, вводимую в виде 12 инфузий еженедельно (шесть инфузий по 0,5 г, а затем шесть инфузий по 0,25 г) [19]. Более высокая кумулятивная доза 7,5 г (начиная с 0,75 г в виде однократной в/в дозы) предназначена для более тяжелых случаев активной формы АИО (средней тяжести и тяжелой). Данные о безопасности применения глюкокортикоидов указывают на то, что кумулятивные дозы метилпреднизолона должны быть менее 8,0 г на цикл, при этом следует избегать терапии, проводимой в течение нескольких дней подряд, поскольку это ассоциировано с более частыми и серьезными побочными эффектами, включая поражение печени и серьезные сердечно-сосудистые осложнения [20, 21].

Инфузии следует проводить медленно (1–2 часа) под строгим контролем. До начала терапии необходимо исключить наличие инфекций в организме пациента (определить количество лейкоцитов), провести оценку кардиоваскулярного риска, печеночных ферментов и маркеров вирусного гепатита [3]. Кроме того, во время лечения проводится тщательный контроль ферментов печени. Абсолютными противопоказаниями к в/в лечению глюкокортикоидами являются: недавно перенесенный вирусный гепатит, существенное нарушение функции печени, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания или психические расстройства. Диабет и гипертензию необходимо строго контролировать до начала лечения [3]. Рекомендуется использование профилактических доз препаратов карбоната кальция и витамина D для профилактики нарушений метаболизма костной ткани. В случае необходимости применения ингибиторов протонной помпы учитывают их негативное действие на минеральную плотность костной ткани [3]. Ответ на введение глюкокортикоидов, как правило, возникает рано, но он может наступить и со второй половины курса лечения [22]. Именно по этой причине пациентам с частичным ответом на в/в введение глюкокортикоидов следует предложить завершить 12-недельный курс лечения. В то же время клиническое ухудшение клинических офтальмологических признаков и симптомов или появление побочных эффектов требуют перехода к терапии второй линии [3, 22].

Внутривенную терапию глюкокортикоидами рекомендуют проводить в специализированных центрах и медицинских учреждениях, что может быть не всегда выполнимо в ряде стран. Отдаленных долговременных преимуществ внутривенного введения глюкокортикоидов перед их длительным пероральным приемом не отмечено. Для сравнительного метаанализа эффективности внутривенного и перорального приема глюкокортикоидов не хватает зарегистрированных клинических исследований с соответствующим задачам дизайном [1, 20]. В США по-прежнему широко используется только пероральный путь введения глюкокортикоидов или назначается прием пероральных глюкокортикоидов после нескольких в/в инфузий для сокращения количества госпитализаций [23]. В случае пероральных глюкокортикоидов рассматривают схемы как ежедневного приема, так и альтернирующего приема через день. В ряде исследований с амбулаторным ведением пациентов

использовали высокую фиксированную дозу (100 мг) или дозу 1–1,5 мг/кг массы тела [18, 19]. В представленных публикациях больше сторонников традиционного в ревматологии каждодневного приема глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы на 5–10 мг/нед до полной отмены (4–6 месяцев) [Рекомендации № 10–12, 1, ØØØØ; Рекомендация № 13, 2, ØØØØ]. Следует отметить отсутствие публикаций с результатами сравнения разных схем приема глюкокортикоидов, что также не позволяет категорично отрицать альтернирующие варианты приема через день, позволяющие минимизировать функциональные изменения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Сохраняются противоречия в отношении ретробульбарного введения глюкокортикоидов, ранее используемого в офтальмологии, в отношении которого эксперты АТА в течение десятилетий выступают против, обосновывая не только отсутствием преимуществ перед внутривенным применением, но и дополнительной травматизацией тканей, усилением продукции провоспалительных цитокинов и иммунного воспаления, усугублением развития фиброза, что позволяет им говорить о недопустимости ретробульбарного введения глюкокортикоидов при АИО [20, 24].

В новых рекомендациях 2021 г. оговорены условия местного (субконъюнктивальное или парабульбарное) введения глюкокортикоидов. Согласно данным РКИ, ретробульбарные инъекции метилпреднизолона ацетата были менее эффективны, чем системные глюкокортикоиды, в сочетании с орбитальной лучевой терапией кобальтом [24]. В проспективном простом слепом плацебо-контролируемом РКИ орбитальные инъекции триамцинолона ацетата в нижнебоковой квадрант (4 еженедельные инъекции по 40 мг) уменьшали диплопию и размер экстраокулярных мышц [25]. Более того, в небольшом РКИ было показано, что субконъюнктивальные инъекции триамцинолона в верхнее веко (1–3 инъекции по 20 мг) были эффективными для лечения ретракции верхнего века у пациентов с короткой продолжительностью АИО [26]. Однако местное применение глюкокортикоидов значительно увеличивает риск повышения внутриглазного давления, может приводить к усилению орбитального липоматоза и несет хоть и небольшой, но значительный риск ретробульбарного кровотечения, особенно у пациентов с двойной антитромбоцитарной терапией.

Местное применение глюкокортикоидов рассматривается только для пациентов с противопоказаниями к их системному введению [Рекомендация № 14, 2, ØØØØ].

Новое в лечении АИО

С учетом расширения представлений о патогенезе АИО с выделением существенной роли орбитальных фибробластов и происходящих в них пролиферативных процессах не удивительно, что на первое место в лечении АИО стали выходить препараты антипролиферативного и иммуносупрессивного действия [5].

Микофенолата мофетил. К препаратам с выраженным антипролиферативным действием относятся производные микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил). Микофенолата мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир МФК. МФК – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфат дегидрогеназы, который подавляет процесс синтеза гуанозинового нуклеотидов *de novo* без включения в ДНК. Так как в отношении пролиферации Т- и В-лимфоциты очень сильно зависят от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути, МФК оказывает более

выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки. Микофенолат вызывает апоптоз активированных Т-клеток [27]. Кроме того, микофенолат подавляет пролиферацию и функции фибробластов.

В многоцентровом слепом исследовании MINGO, инициатором которого выступила EUGOGO [28], 164 пациента со среднетяжелой и активной АИО были рандомизированы для получения в/в метилпреднизолона 1 раз в неделю в течение 12 недель или комбинации в/в метилпреднизолона в течение 12 недель и 0,72 г в день микофенолата натрия (что эквивалентно 1 г микофенолата мофетила в день) в течение 24 недель. В группе пациентов, которым было назначено лечение, через 12 недель ответ наблюдался у 36 (49%) из 73 пациентов в группе монотерапии и у 48 (63%) из 76 – в группе комбинированной терапии; отношение шансов (ОШ) составило 1,76 (95% ДИ 0,92–3,39, $p=0,089$). На 24-й неделе 38 из 72 пациентов, оставшихся в группе монотерапии, и 53 из 75 пациентов, оставшихся в группе комбинированной терапии, ответили на лечение (ОШ 2,16, 1,09–4,25, $p=0,026$). На 36-й неделе у 31/68 пациентов в группе монотерапии и у 49/73 пациентов в группе комбинированной терапии наблюдался устойчивый ответ (ОШ 2,44, 1,23–4,82, $p=0,011$). Таким образом, группа комбинированной терапии показала статистически значимое количество ответов на лечение на 24-й неделе (71% против 53%) и устойчивый ответ / сохранение ответа на 36-й неделе (67% против 45,5%). В целом комбинированная терапия продемонстрировала значительное улучшение в отношении клинической активности заболевания (CAS), отека век и слезного мясца, орбитальной боли, хемоза, отведения зрения вниз, а также в отношении оценки зрительной функции при АИО.

Схожие результаты были получены и в другом исследовании, где 174 пациента с БГ и среднетяжелой и активной АИО были рандомизированы для получения трех внутривенных инфузий глюкокортикоидов с последующим приемом или пероральных глюкокортикоидов, или микофенолата мофетила (1 г в день) в течение 24 недель [29]. В группе микофенолата мофетила был зарегистрирован более высокий общий ответ (79%/91% на 12/24-й неделе по сравнению с 51%/68% в группе приема глюкокортикоидов). Положительный результат, согласно принятым объективным критериям, наблюдался в 94% случаев группы микофенолата мофетила (против 69% – в группе глюкокортикоидов) на 24-й неделе. Микофенолата мофетил оказался особенно эффективен в уменьшении проптоза и диплопии. У 6% пациентов, получавших глюкокортикоиды, произошел рецидив заболевания, в то время как ни у одного из пациентов группы микофенолата мофетила рецидива не было. Ни в одном из испытаний не сообщалось о каких-либо серьезных инфекциях или связанных с лечением летальных случаях. Комбинированная терапия не увеличивала риск возникновения инфекции и гепатотоксичности по сравнению с внутривенной монотерапией метилпреднизолоном.

Таким образом, комбинация низких доз микофенолата натрия и внутривенного введения метилпреднизолона была и безопасной, и эффективной, учитывая большую эффективность по сравнению с нынешними стандартами лечения.

Все вышесказанное и позволило коллективу авторов современных рекомендаций по лечению среднетяжелой и активной офтальмопатии в качестве терапии первой линии считать комбинацию метилпреднизолона в/в (средняя кумулятивная доза 4,5 г за 12 недель) + микофенолата натрия 0,72 г в день в течение 24 недель [Рекомендация № 15, 1, 0000; Рекомендация № 22, 1, 0000].

При наиболее тяжелых формах (включающих постоянную/непостоянную диплопию, выраженные изменения мягких тканей и экзофтальм) в рамках среднетяжелой и активной АИО более высокая кумулятивная доза метилпреднизолона в/в (7,5 г) как монотерапия также рекомендуется в качестве альтернативной терапии первой линии. Рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивается применение более высокой дозы (7,5 г) в комбинации с микофенолатом по сравнению с в/в монотерапией глюкокортикоидами, не проводились [Рекомендация № 23, 1, 0000].

Согласно рекомендациям 2021 г., в случае отсутствия эффекта или частично наступившего улучшения проводится терапия второй линии, состоящая из 6 вариантов.

1. Монотерапия метилпреднизолоном. После тщательной офтальмологической оценки и биохимического исследования (ферменты печени), через 3–4 недели после первого курса проводят второй курс в/в монотерапии метилпреднизолоном в более высокой кумулятивной дозе 7,5 г, начиная с однократной дозы 0,75 г в течение шести недель и далее 0,5 г в течение еще 6 недель. Допускается кумулятивная доза внутривенного метилпреднизолона, достигающая 8 г за цикл.
2. Пероральный прием преднизолона в сочетании с циклоспорином или азатиоприном. Циклоспорин является сильнодействующим иммуносупрессивным средством, ингибирующим активацию кальциневрина и снижающим пролиферацию Т-клеток, секрецию IL-2/ИЛ-2. Два РКИ оценили его эффективность у пациентов со среднетяжелой формой АИО. Комбинация циклоспорина (начальная доза 5–7,5 мг/кг массы тела/день) и перорального преднизолона (начальная доза 50–100 мг/день) имела результат и меньшую частоту рецидивов, чем монотерапия преднизолоном [30]. В другом исследовании [31] значительно меньшее количество пациентов ответило на циклоспорин (7,5 мг/кг массы тела/день) по сравнению с пероральным преднизолоном (начальная доза 60 мг/день) (22% против 61%). Вместе с тем у более половины пациентов, не ответивших ни на один из препаратов, принимаемых отдельно, наблюдалось последующее улучшение при применении комбинации «преднизолон – циклоспорин», что подтверждает потенциальный положительный эффект комбинированного лечения циклоспорином и глюкокортикоидами и его превосходство по сравнению с монотерапией циклоспорином или пероральными глюкокортикоидами. Следует отметить, что РКИ, сравнивающие циклоспорин с внутривенным введением глюкокортикоидов для лечения АИО, не проводились.

Азатиоприн представляет собой антипролиферативный препарат с таким же механизмом действия, как и у микофенолата, часто используется в качестве «стероид-сберегающего средства» («стероидной добавки») при аутоиммунных заболеваниях. Азатиоприн был неэффективен при АИО в качестве самостоятельного препарата [32], но наблюдательные исследования показали его преимущества в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов [33]. В рандомизированном слепом исследовании CIRTED (n=126) в течение 12 месяцев изучался прием азатиоприна в составе комбинированной терапии с высокими дозами пероральных глюкокортикоидов и орбитальной лучевой терапией [33]. Участники испытания выбывали из группы азатиоприна из-за возникновения у них нежелательных побочных эффектов, связанных с приемом препарата. Несмотря на низкие показатели соблюдения протокола

лечения, оценка конечного результата орбитальной лучевой терапии у пациентов, получавших азатиоприн, была статистически значимой (2,56, 95% ДИ 0,98–6,66; $P=0,054$). Основным преимуществом приема азатиоприна было снижение частоты рецидивов после отмены глюкокортикоидов. Таким образом, азатиоприн, хоть и часто плохо переносится, может рассматриваться в качестве полезного стероид-сберегающего средства в случае, когда его прием продолжается после окончания курса пероральных глюкокортикоидов [Рекомендация № 17, 1, ØØØØ; Рекомендация № 18, 1, ØØØØ].

3. Лучевая терапия на область орбит в сочетании с глюкокортикоидами, особенно у пациентов с диплопией и нарушением функции глазодвигательных мышц. Существуют противоречивые мнения различных РКИ относительно лучевой терапии при АИО. В конце 60-х годов монооблучение орбит при АИО было скомпрометировано из-за случаев развившейся слепоты, отсутствия позитивного эффекта на течение АИО [1, 28]. На сегодняшний день самый большой клинический опыт для использования альтернативной терапии с точки зрения доказательной медицины связан с комбинацией перорального приема преднизолона и орбитальной лучевой терапии [34]. Эксперты полагают, что орбитальная лучевая терапия в сочетании с внутривенным введением глюкокортикоидов может рассматриваться в качестве терапии второй линии, особенно у пациентов с дисфункцией глазных мышц, несмотря на отсутствие проспективного РКИ, непосредственно направленного на сравнение внутривенной монотерапии глюкокортикоидами и сочетания внутривенного введения глюкокортикоидов с облучением орбит. Традиционно на курс дается кумулятивная доза 20 Гр на орбиту, разделенная на 10 ежедневных доз в течение 2 недель [35]. Тем не менее следует отметить, что разные режимы облучения апробированы и режим облучения 7 Гр в неделю в течение 20 недель в равной степени эффективен и лучше переносится пациентами [36]. Во время орбитальной лучевой терапии может наблюдаться обострение глазных симптомов, что контролируется одновременным приемом перорального преднизолона, если принято решение проводить лучевую терапию не одномоментно с пульс-терапией метилпреднизолоном [Рекомендация № 16, 1, ØØØØ; Рекомендация № 25, 2, ØØØØ].
4. Тепротумумаб представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее иммуноглобулин класса (Ig) G1, которое связывается с внеклеточной частью рецептора ИФР-1 и блокирует его активацию и передачу сигналов эндогенными лигандами. Помимо роли рецептора ТТГ и антител к нему в патогенезе АИО, доказан вклад рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), чрезмерная экспрессия которого в орбитальных фибробластах и лимфоцитах имеет место при АИО [37]. Он образует сигнальный комплекс с рецепторами ТТГ, посредством которых осуществляется его трансактивация. Связывание тепротумумаба также приводит к снижению продукции ИФР-1, что в свою очередь ведет к сокращению доступных рецепторных белков на поверхности клетки до 95%. Безопасность и эффективность тепротумумаба были последовательно проверены в двух рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, в которых участвовали 170 пациентов со среднетяжелой и активной АИО [38, 39]. Оба испытания были проведены по идентичной аналогичной схеме, и пациенты были случайным образом распределены на группы, в которых часть пациентов (83) получала

внутривенно инфузии тепротумумаба один раз каждые 3 недели (восемь доз) в течение 24 недель, а часть (87) получала плацебо. Согласно полученным данным, у 73% пациентов из первого исследования (по сравнению с 14% участников, получавших плацебо) было отмечено снижение проптоза и активности заболевания. В частности, степень клинической активности заболевания CAS от 0–1 (62% против 22%) и уменьшение экзофтальма (77% против 15%) чаще наблюдались в группах тепротумумаба по сравнению с участниками, получавшими плацебо. У большинства пациентов уменьшение экзофтальма было зарегистрировано рано – на шестой неделе. В среднем уменьшение экзофтальма к 24-й неделе составило от 2,9 до 3,3 мм. Назначение тепротумумаба также сопровождалось значительным улучшением показателей качества жизни (GO-QoL). Применение тепротумумаба сопровождалось следующими побочными реакциями: мышечными спазмами (25%), тошнотой (17%), алопецией (13%), диареей (13%), утомляемостью (10%), нарушением слуха (10%) и гипергликемией (8%). Кроме того, тепротумумаб противопоказан при воспалительных заболеваниях кишечника и при беременности. Таким образом, несмотря на тот факт, что тепротумумаб стал первым лекарственным препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения АИО у взрослых, его внедрение в рутинную клиническую практику в настоящее время сдерживается отсутствием подробных данных о долгосрочной эффективности и безопасности, отсутствием сопоставительных исследований в сравнении с внутривенными глюкокортикоидами, ограниченной географической доступностью и стоимостью [Рекомендация № 19, 1,0000].

5. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20-антигену, экспрессируемому на поверхности В-клеток, которое вызывает иммуносупрессию за счет истощения В-клеток. После того, как несколько ретроспективных исследований [40, 41] высказали предположение о потенциальной пользе ритуксимаба для лечения АИО, два двойных слепых одноцентровых РКИ оценили применение ритуксимаба у пациентов со среднетяжелой и активной АИО с противоречивыми выводами. В исследовании, проведенном в США [42], 25 пациентов были рандомизированы для получения двух инъекций ритуксимаба (1000 мг каждая) или плацебо (физраствор) с интервалом в две недели: не было обнаружено никаких дополнительных преимуществ ритуксимаба по сравнению с плацебо в снижении клинической активности заболевания CAS или тяжести АИО на 24-й или 52-й неделе. В то же время итальянское исследование [43] показало улучшение офтальмологических симптомов и результатов оценки качества жизни при применении ритуксимаба по сравнению с в/в глюкокортикоидами: 32 пациентам в случайном порядке был назначен прием или ритуксимаба (две дозы по 1000 мг с интервалом в две недели или однократная доза 500 мг), или в/в глюкокортикоидов (кумулятивная доза 7,5 г). Через 24 недели у всех пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдался переход АИО из активной стадии в неактивную по сравнению с 69% пациентов в группе в/в глюкокортикоидов. Через 52 недели ни у одного пациента в группе ритуксимаба и у 31% в группе в/в глюкокортикоидов не было обострения АИО [43]. В отличие от исследования, проведенного в США, участники итальянского исследования имели более короткую среднюю продолжительность течения АИО (4,5 против 12,2 месяца), что может объяснить

противоречивые результаты. Побочные эффекты после инфузии появлялись редко и носили в большинстве случаев легкий характер при приеме более высокой дозы ритуксимаба; тем не менее у одного пациента развился синдром высвобождения цитокинов [44] [Рекомендация № 20, 1, ØØØ].

6. Тоцилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). Помимо того, что ИЛ-6 участвует в активации Т- и В-клеток как провоспалительный цитокин, он также действует непосредственно на орбитальные преадипоциты, способствуя увеличению их объема. В рандомизированном контролируемом исследовании среди пациентов с АИО, у которых начальная терапия глюкокортикоидами не дала результатов (n=32), испытуемые, получавшие монотерапию в/в тоцилизумабом на 0, 4, 8, 12-й неделе, показали большее снижение клинической активности заболевания по шкале CAS (86% достигли CAS <3 против 35% у пациентов в группе плацебо, p<0,005) на 16-й неделе [45]. Тоцилизумаб в целом хорошо переносился, но в группе пациентов, принимающих тоцилизумаб, наблюдался более высокий уровень инфекций и головной боли; преимущество приема препарата проявлялось в существенном уменьшении экзофтальма. В настоящее время данные свидетельствуют о том, что тоцилизумаб может приводить к быстрому исчезновению воспалительных симптомов у резистентных к глюкокортикоидам пациентов со среднетяжелой и активной АИО [Рекомендация № 21, 1, ØØØ].

Алгоритм терапии второй линии при среднетяжелой и активной АИО приведен на рис. 3.



Рис. 3. Алгоритм терапии второй линии при среднетяжелой и активной АИО
Fig. 3. Algorithm for the second-line management of moderate-to-severe and active AIO

Другие иммуномодуляторы

Высокая стоимость, риск старта демиелинизирующих заболеваний ограничивают рутинное парентеральное использование иммуноглобулинов при лечении АИО.

Отрицательными оказались результаты применения аналогов соматостатина при лечении АИО [46]. Уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа, TNF-α) повышен у пациентов с АИО по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем отдельные анти-ФНО-агенты, протестированные в небольших неконтролируемых исследованиях случаев АИО, показали ограниченную эффективность [47].

Добавление метотрексата к внутривенным глюкокортикоидам в небольшом неконтролируемом исследовании с участием пациентов с активной АИО оказалось безопасным и позволило сократить дозы вводимых глюкокортикоидов без снижения эффективности лечения [48].

Ведение АИО с угрозой потери зрения

АИО с угрозой потери зрения – это неотложная ситуация, которая требует незамедлительного лечения. Ухудшение или потеря зрения могут быть вызваны оптической нейропатией (ОН), повреждением роговицы и в редких случаях подвывихом глазного яблока. В одном из РКИ [49] было показано, что у пациентов с ОН

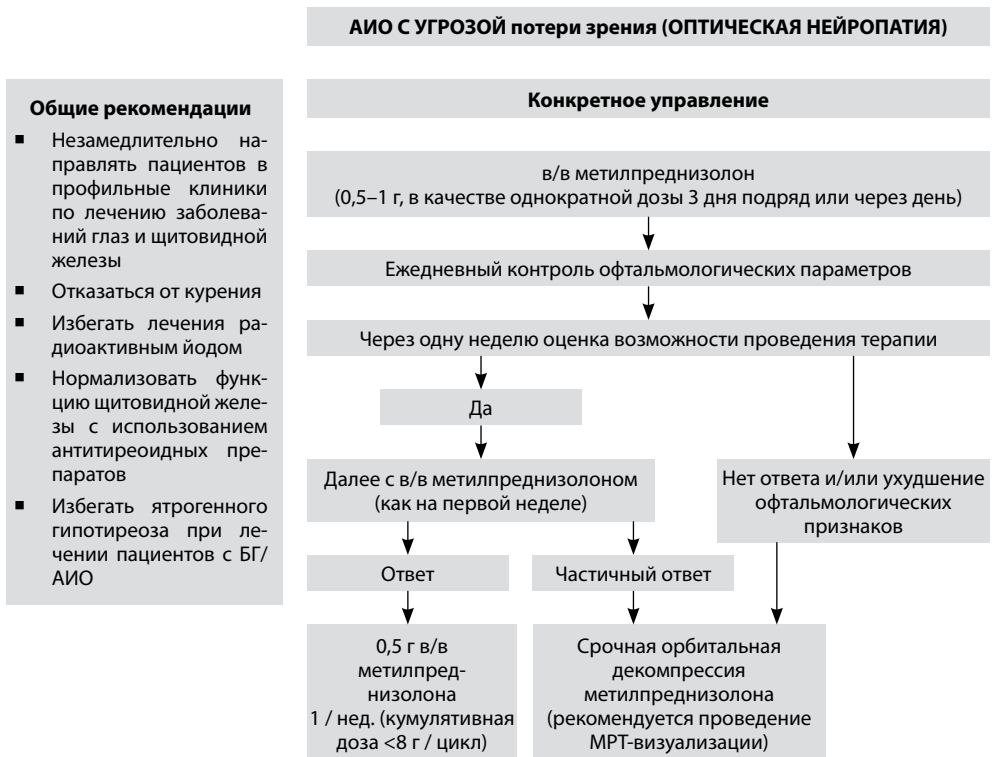


Рис. 4. Алгоритм лечения АИО с угрозой потери зрения
Fig. 4. Algorithm for the first-line management of sight-threatening AIO

немедленная декомпрессия не приводила к лучшему результату по сравнению с внутривенным введением глюкокортикоидов в качестве терапии первой линии. В ретроспективном исследовании 24 пациентов с ОН (40 глаз) у более 40% пациентов наблюдалось стойкое восстановление нормальной зрительной функции после терапии высокими дозами в/в метилпреднизолона [50]. Основываясь на этих результатах, первая линия терапии при ОН – высокие дозы (разовые дозы от 500 до 1000 мг) в/в метилпреднизолона в течение трех дней подряд или более предпочтительно [21] через день в течение первой недели, что можно повторять в течение еще одной недели. Если ответ на терапию отсутствует или слабый с ухудшением остроты зрения или полей зрения, требуется срочная операция по декомпрессии орбиты [Рекомендация № 26, 1, ØØØØ].

Блефарофария, тарзорафия, удлинение век, рецессия экстраокулярных мышц, заклеивание, антибиотики и трансплантация используются для защиты роговицы при ее изъязвлении.

Орбитальная хирургия при лечении АИО

В активной фазе АИО декомпрессионная операция показана пациентам с тяжелой экспозиционной кератопатией, а также в качестве терапии второй линии пациентам с ОН, не отвечающим на внутривенные глюкокортикоиды. Местное лечение (тарзорафия, роговичные пластыри или заклеивание) может использоваться в той же фазе, что и временные меры для защиты роговицы от поверхностных повреждений или для коррекции ее крайнего истончения, что уменьшает риск спонтанной перфорации или перфорации глазного яблока в ходе последующей декомпрессионной операции. В неактивной фазе остаточные явления (экзофтальм, втягивание век, отечность век и периорбитальной области, косоглазие) можно лечить с помощью сочетания декомпрессии орбит, реконструктивно-пластической офтальмохирургии и хирургии косоглазия [51].

Лечение тиреотоксикоза у пациентов с АИО

В новой редакции рекомендаций четко изложены приоритеты при лечении АИО и тиреотоксикоза в зависимости от тяжести и активности АИО.

Терапию иммунного гипертиреоза при БГ по-прежнему осуществляют с помощью тиреостатических препаратов, патогенетическое лечение БГ – радиоактивного йода или тотальной тиреоидэктомии [52]. Адекватная тиреостатическая терапия либо своевременная тотальная тиреоидэктомия при отсутствии курения пациента ассоциированы с благоприятным течением легкой формы АИО. Долговременное лечение антитиреоидными препаратами без колебаний тиреоидного статуса оказывает положительное влияние на течение АИО за счет нормализации иммунных функций и снижения стимулирующих антител к рецепторам ТТГ (TSAb) в сыворотке крови. В настоящее время именно аутоантитела типа TSAb рассматриваются как основные биомаркеры АИО [53]. Достижение стабильного эутиреоза остается важным принципом управления заболеванием [Рекомендация № 4, 1, ØØØØ]. В этой связи в рамках крупного проспективного многоцентрового наблюдательного когортного исследования EUGOGO с участием 344 пациентов с болезнью Грейвса распространенность эутиреоза во время лечения антитиреоидными препаратами была выше при использовании схемы «блокируй» (титрования тиреостатиков) по сравнению со схемой

«блокируй и замещай». Развитие АИО de novo между двумя схемами существенно не различалось [54]. Несовершенства дизайна этого исследования не позволяют однозначно трактовать некоторые выводы, так как схема «блокируй и замещай» используется во всем мире после достижения эутиреоза на схеме «блокируй», то есть после монотиреостатической терапии, и не рекомендована исходно при старте лечения иммунного тиреотоксикоза. В рассматриваемой публикации не оценивали долгосрочные результаты лечения гипертиреоза. Неудивительно и отсутствие различий в развитии АИО de novo.

В трактовке оптимального лечения тиреотоксикоза у пациентов с АИО остается много спорного. По-видимому, было бы наивно полагать, что патогенетическое излечение одного органоспецифического аутоиммунного заболевания – болезни Грейвса – обязательно должно привести к исцелению другого органоспецифического аутоиммунного заболевания – АИО у всех пациентов. Тем не менее большинство наблюдений свидетельствуют, что выход на стабильную ремиссию БГ улучшает прогноз существующей АИО.

И тотальная тиреоидэктомия, и РИТ ассоциированы с активацией или риском развития АИО de novo. Причем в случае РИТ таких рисков больше [55].

Если легкая или среднетяжелая форма АИО остается неактивной в течение длительного времени, то может быть выбрано любое лечение гипертиреоза на основе стандартных критериев и предпочтений пациента после обстоятельного консультирования [52], поскольку маловероятно, что оно вызовет рецидив или прогрессирование АИО [Рекомендация № 28, 1, 0000].

У пациентов с остаточными явлениями среднетяжелой формы АИО, находящейся в течение длительного времени в неактивной фазе, как и при легкой неактивной АИО, можно использовать любое лечение болезни Грейвса. При планировании лечения радиоактивным йодом и при наличии факторов риска может быть рассмотрен профилактический пероральный прием глюкокортикоидов [Рекомендация № 30, 1, 0000].

Если АИО активна и протекает в легкой форме, возможны лечение тиреостатиками или тиреоидэктомия. Лечение радиоактивным йодом может быть использовано в сочетании с профилактическим приемом преднизолона [52] [Рекомендация № 29, 1, 0000].

Если АИО среднетяжелая и активная, гипертиреоз контролируется с помощью тиреостатиков, которые при необходимости могут назначаться дольше обычных 18–24 месяцев [56]. При наличии механических признаков сдавления трахеи при больших размерах зоба или при подозрении на рак ЩЖ проводится хирургическое лечение [Рекомендация № 31, 1, 0000].

При угрозе потери зрения лечение АИО является абсолютным приоритетом: гипертиреоз стабилизируют с помощью тиреостатиков до завершения лечения АИО [Рекомендация № 32, 1, 0000].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из результатов масштабных клинических исследований и заключений экспертов ESE вытекает целесообразность комбинации внутривенных инъекций метилпреднизолона и приема микофенолата в качестве обновленного стандарта лечения среднетяжелой и активной АИО.

Биологические препараты, прежде всего тепротумаб и в меньшей степени тоцилизумаб или ритуксимаб, расширяют возможности для лечения АИО в обозримом будущем и могут быть целесообразны в случаях плохой переносимости или малой эффективности стандартного иммуносупрессивного лечения. Несмотря на то, что они имеют свои побочные эффекты и ограничения для применения, их использование позволяет совершенствовать пути персонализации лечебных подходов при АИО.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Danilova L.I. (2005) Autoimmune ophthalmopathy. *Thyroid Diseases and Associated Disorders*. Ed. NASHIM, Heiwadou offset. Nagasaki, Japan. 137–151 pp.
2. Korolenko G., Dudich O, Bourko I., Dashkevich E., Bourko O. (2019) Experience in treating patients with endocrine ophthalmopathy. *Endocrine Abstracts*, no 63, pp. 764. doi: 10.1530/endoabs.63. P764
3. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., Eckstein A., Kahaly G.J., Marcocci C., Perros P., Salvi M., Wiersinga W.M. and European Group on Graves O. (2016) The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.*, vol. 5, no 1, pp. 9–26. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
4. Wiersinga W.M. (2017) Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet: Diabetes and Endocrinol.*, vol. 5, no 2, pp. 134–142. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30046-8
5. Taylor P.N., Zhang L., Lee R.W.J., Mullerl., Ezra D.G., Dayan C.M., Kahaly G.J., Ludgate M. (2020) New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.*, vol. 16, no 2, pp. 104–116. doi: 10.1038/s41574-019-0305-4
6. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C., Marinò M., Vaidya B. and Wiersinga W.M. on behalf of EUGOGO (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.*, vol. 185, no 4; pp. G43–G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479
7. Muller-Forell W., Kahaly G.J. (2012) Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, vol. 26, no 3, pp. 259–271. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.009
8. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., Hirche H., Quadbeck B., Mann K., Steuhl K.P., Esser J., Morgenthaler N.G. (2004) Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clinical Endocrinology*, vol. 61, pp. 612–618. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02143.x
9. Bartalena L., Wiersinga W.M. (2020) Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.*, vol. 9, no 1, pp. 3–16. doi: 10.1159/000510700
10. Perros P., Dayan C.M., Dickinson A.J., Ezra D., Estcourt S., Foley P., Hickey J., Lazarus J.H., MacEwen C.J., McLaren J. et al. (2015) Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clinical Medicine*, vol. 15, pp. 173–178. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-173
11. Bartalena L., Piantanida E., Gallo D., Lai A., Tanda M.L. (2020) Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 11, pp. 615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
12. Lanzolla G., Vannucchi G., Ianni I., Campi I., Sileo F., Lazzaroni E., Marino M. (2019) Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, pp. 933. doi: 10.3389/fendo.2019.00933
13. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Panicucci M., Lepri A., Pinchera A. (1989) Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.*, vol. 321, no 20, pp. 349–452. doi: 10.1056/NEJM198911163212001
14. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Bartolomei M.P., Nardi M., Martino E., Pinchera A. (1998) Cigarette smoking and association outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med.*, vol. 129, no 8, pp. 632–635. doi: 10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00010
15. Uddin J.M., Davies P.D. (2002) Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology*, vol. 109, no 6, pp. 1183–1187. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01041-2
16. Negro R., Hegedus L., Attanasio R., Papini E., Winther K.H. (2019) A 2018 European Thyroid Association survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.*, vol. 8, no 1, pp. 7–15. doi: 10.1159/000494837
17. Kahaly G.J. Management of moderate-to-severe-GO. (2017) *Graves' Orbitopathy* (eds. W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly), Karger, pp. 140–171.
18. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi R., Barbesino G., Mazzi B., Bartolomei M.P., Lepri P. et al. (2001) 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.*, vol. 86, no 8, pp. 3562–3567. doi: 10.1210/jcem.86.8.7737
19. Kahaly G.J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M. (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 90, no 9, pp. 5234–5240. doi: 10.1210/jc.2005-0148
20. Marcocci C., Watt T., Altea M.A., Rasmussen A.K., Feldt-Rasmussen U., Orgiazzi J., Bartalena L., European Group of Graves O. (2012) 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.*, vol. 166, no 2, pp. 247–253. doi: 10.1530/EJE-11-0779
21. Miskiewicz P., Jankowska A., Brodzinska K., Milczarek-Banach J., Ambroziak U. (2018) Influence of methylprednisolone pulse therapy on liver function in patients with Graves' orbitopathy. *Int J Endocrinol.*, 2018, 1978590. doi: 10.1155/2018/1978590
22. Bartalena L., Veronesi G., Krassas G.E., Wiersinga W.M., Marcocci C., Marino M., Salvi M., Daumerie C., Bournaud C., Stahl M. et al. (2017) Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest.*, vol. 40, no 5, pp. 547–553. doi: 10.1007/s40618-017-0608-z
23. Wang Y., Sharma A., Padnick-Silver L., Francis-Sedlak M., Holt R.J., Foley C., Massry G., Douglas R.S. (2020) Trends in treatment of active, moderate-to-severe thyroid eye disease in the United States. *J Endocr Soc.*, vol. 4, no 12: bvaa 140. doi: 10.1210/jendso/bvaa140

24. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A. (1987) Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 27, no 1, pp. 33–42. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00836.x
25. Ebner R, Devoto M.H, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomniszcze H. (2004) Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*, vol. 88, no 11, pp. 1380–1386. doi: 10.1136/bjo.2004.046193
26. Lee S.J, Rim T.H, Jang S.Y, Kim C.Y, Shin D.Y, Lee E.J, Lee S.Y, Yoon J.S. (2013) Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 251, no 1, pp. 261–270. doi: 10.1007/s00417-012-2153-y
27. Staatz C.E, Tett S.E. (2014) Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*, vol. 88, no 7, pp. 1351–1389. doi: 10.1007/s00204-014-1247-1
28. Kahaly G.J, Riedl M, Konig J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller L.C et al. (2018) Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no 4, pp. 287–298. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2
29. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. (2017) Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 86, no 2, pp. 247–255. doi: 10.1111/cen.13170
30. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J. (1986) Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*, vol. 16, no 5, pp. 415–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x
31. Prummel M.F, Mourits M.P, Berghout A, Krenning E.P, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga W.M. (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, vol. 321, no 20, pp. 1353–1359. doi: 10.1056/NEJM198911163212002
32. Perros P, Weightman D.R, Crombie A.L, Kendall-Taylor P. (1990) Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, vol. 122, no 1, pp. 8–12. doi: 10.1530/acta.0.1220008
33. Rajendram R, Taylor P.N, Wilson V.J, Harris N, Morris O.C, Tomlinson M, Yarrow S, Garrott H, Herbert H.M, Dick A.D et al. (2018) Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no 4, pp. 299–309. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30021-4
34. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Fuhrer D, Eckstein A. (2017) Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res*, vol. 49, no 1, pp. 739–747. doi: 10.1055/s-0043-116945
35. Tanda M.L, Bartalena L. (2012) Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, no 11, pp. 3857–3865. doi: 10.1210/jc.2012-2758
36. Kahaly G.J, Rösler H.P, Pitz S, Hommel G. (2000) Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, no 1, pp. 102–108. doi: 10.1210/jcem.85.1.6257
37. Douglas R.S, Naik V, Hwang C.J, Affiyan N.F, Gianoukakis A.G, Sand D, Kamat S, Smith T.J. (2008) B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol*, vol. 181, no 8, pp. 5768–5774. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5768
38. Smith T.J, Kahaly G.J, Ezra D.G, Fleming J.C, Dailey R.A, Tang R.A, Harris G.J, Antonelli A, Salvi M, Goldberg R.A et al. (2017) Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, vol. 376, no 18, pp. 1748–1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949
39. Douglas R.S, Kahaly G.J, Patel A, Sile S, Thompson E.H.Z, Perdok R, Fleming J.C, Fowler B.T, Marcocci C, Marino M et al. (2020) Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*, vol. 382, no 4, pp. 341–352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434
40. Mitchell A.L, Gan E.H, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson A.J, Perros P, Pearce S.H. (2013) The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 79, no 3, pp. 437–442. doi: 10.1111/cen.12141
41. Khanna D, Chong K.K, Affiyan N.F, Hwang C.J, Lee D.K, Garneau H.C, Goldberg R.A, Darwin C.H, Smith T.J, Douglas R.S. (2010) Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*, vol. 117, no 1, pp. 133.e2–139.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.029
42. Stan M.N, Garrity J.A, Carranza Leon B.G, Prabin T, Bradley E.A, Bahn R.S. (2015) Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no 2, pp. 432–441. doi: 10.1210/jc.2014-2572
43. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S et al. (2015) Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no 2, pp. 422–431. doi: 10.1210/jc.2014-3014
44. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Curro N, Lazzaroni E, Palomba A, Soranna D, Zambon A, Fugazzola L, Muller I et al. (2020) Efficacy profile and safety implications of very low dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid*, vol. 31, pp. 821–828. doi: 10.1089/thy.2020.0269
45. Perez-Moreiras J.V, Gomez-Reino J.J, Maneiro J.R, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez F.M, Castillo Laguarda J.M, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, Espana Gregori E et al. (2018) Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, vol. 195, pp. 181–190. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038
46. Dickinson A.J, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews C.D, Hesse L, Heverhagen J.T, Heufelder A.E et al. (2004) Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no 12, pp. 5910–5915. doi: 10.1210/jc.2004-0697
47. Paridaens D, van den Bosch W.A, van der Loos T.L, Krenning E.P, van Hagen P.M. (2005) The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)*, vol. 19, no 12, pp. 1286–1289. doi: 10.1038/sj.eye.6701768
48. Sipkova Z, Insull E.A, David J, Turner H.E, Keren S, Norris J.H. (2018) Early use of steroid-sparing agents in the inactivation of moderate-to-severe active thyroid eye disease: a step-down approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 89, no 6, pp. 834–839. doi: 10.1111/cen.13834
49. Wakelkamp I.M, Baldeschi L, Saeed P, Mourits M.P, Prummel M.F, Wiersinga W.M. (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 63, no 3, pp. 323–328. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02345.x
50. Curro N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Beck-Peccoz P et al. (2014) Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid*, vol. 24, no 5, pp. 897–905. doi: 10.1089/thy.2013.0445

Новые подходы к лечению пациентов с аутоиммунной офтальмопатией
(по материалам Клинических практических рекомендаций 2016 и 2021 гг.
Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) по ведению пациентов
с орбитопатией Грейвса, одобренных Европейским обществом эндокринологов (ESE))

51. Baldeschi L. (2017) Rehabilitative surgery. Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers (eds. W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly), 3rd ed., Basel, Switzerland: Karger.
52. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedus L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. (2018) 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*, vol. 7, no 4, pp. 167–186. doi: 10.1159/000490384
53. Diana T., Ponto K.A., Kahaly G.J. (2021) Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.*, vol. 44, no 4, pp. 703–712. doi: 10.1007/s40618-020-01380-9
54. Zarkovic M., Wiersinga W., Perros P., Bartalena L., Donati S., Okosieme O., Morris D., Fichter N., Lareida J., Daumerie C. et al. (2021) Antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism: differences between "block and replace" and "titration" regimes infrequency of euthyroidism and Graves' orbitopathy during treatment. *J Endocrinol Invest.*, vol. 44, no 2, pp. 371–378. doi: 10.1007/s40618-020-01320-7
55. Bartalena L., Macchia P.E., Marcocci C., Salvi M., Vermiglio F. (2015) Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest.*, vol. 38, no 4, pp. 481–487. doi: 10.1007/s40618-015-0257-z
56. Elbers L., Mourits M., Wiersinga W. (2011) Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid*, vol. 21, no 3, pp. 279–283. doi: 10.1007/s40618-015-0257-z