

## ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Е.В. Богомазова, Т.В. Мохорт

ГУ «РНПЦ медицинской  
экспертизы и реабилитации»,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет.

■ **В настоящее время в тиреологии все более актуальной становится проблема аутоиммунной патологии, а в частности аутоиммунной офтальмопатии (АИО), которая создает реальную угрозу потери зрительных функций, инвалидизирующим исходом которой может быть слепота. Это имеет не только медицинское, но и социальное значение, поэтому профилактические мероприятия должны занимать соответствующее место в ведении пациентов с тиреоидной патологией.**

С одной стороны, проблема аутоиммунной офтальмопатии рассмотрена многогранно многими учеными, а с другой стороны требуется дальнейшая ее разработка, поскольку современные аспекты, касающиеся аутоиммунной офтальмопатии, изучены недостаточно и требуют новых исследований, так как до настоящего времени нет четких данных о причине возникновения заболевания.

Сам механизм развития изменений при АИО хорошо понятен. Увеличение объема глазодвигательных мышц (ГДМ) и объема ретробульбарной жировой ткани, наиболее частые компоненты аутоиммунной офтальмопатии, приводят к увеличению ретробульбарного давления, поскольку орбита представляет собой замкнутую костную полость. Увеличивающиеся в объеме ретробульбарные ткани и давление в полости глазницы обуславливают экзофтальм, покраснение глаз, нарушение подвижности глаз, диплопию, а в тяжелых случаях — нейропатию зрительного нерва. Отек ретробульбарных тканей во

многом связан со значительным увеличением секреции гликозаминогликанов (ГАГ) фибробластами тканей орбиты. Большое количество осмотически активных полиаминных групп ГАГ связывает большое количество воды, приводя к увеличению объема измененных тканей. Исследования *in vitro* показали, что фибробласты орбиты могут начать продуцировать ГАГ в ответ на воздействие различных цитокинов. ГАГ с белками образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты.

А вот вопрос, касающийся причины запуска всего иммунного каскада реакций до сих пор остается открытым.

Существует две теории патогенеза АИО. Согласно одной из них, в качестве возможного механизма рассматривают перекрестное реагирование антител к щитовидной железе с тканями орбиты. По мнению других авторов, АИО - самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей.

Первую теории поддерживают ряд недавно опубликованных исследований, где показано, что у пациентов с нелеченной болезнью Грейвса распространяется АИО напрямую коррелировала с уровнем стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (сАТ-рТТГ) [8]. В другом исследовании с участием пациентов с болезнью Грейвса, у которых на протяжении как минимум 2 месяцев поддерживалось эутиреоидное состояние, была выявлена прямая зависимость между уровнем АТ-рТТГ сыворотки и количественно оцененными показателями выра-

женности АИО, такими как проптоз и число баллов по шкале клинической активности (CAS) [7]. Однако непонятно, как можно объяснить возможность развития аутоиммунной офтальмопатии на фоне эутиреоза или даже гипотиреоза?

В пользу второй теории свидетельствуют выработка В-лимфоцитами в результате аутоиммунного ответа антител (АТ): к плазматическим мембранным антигенам мышц глаза и/или антитела к глазодвигательным мышцам, и/или АТ к фибробластам соединительной ткани. Эти АТ взаимодействуют с антигенными структурами мышц глаза, ретроорбитальной клетчатки, слезной железы. Поврежденные клетки поглощаются макрофагами. Те из них, которые несут на своей поверхности Ia-белок, презентируют поглощенный антиген Т-хелперам, остальные перерабатывают антиген и являются источниками медиаторов воспаления – цитокинов, кислых гидролаз, нейтральных протеаз, компонентов комплемента, фибронектина, а также факторов, стимулирующих миграцию фибробластов и их пролиферацию.

Несмотря на многочисленные сведения о клиническом течении заболевания, данный вопрос в научной литературе также остается открытым. Это объясняется тем, что клиническая картина аутоиммунной офтальмопатии многолика, а течение заболевания изменчиво. Дальнейшего изучения требует и вопрос диагностики: необходим поиск новых методов диагностики АИО, позволяющих своевременно поставить диагноз заболевания и оценить эффективность проводимого лечения.

А поскольку данная патология является важной медико-социальной проблемой на современном социально-экономическом этапе развития общества, то поиск новых методов лечения, которые смогут предотвратить инвалидизирующие последствия АИО, улучшить качество жизни пациентов и остановить аутоиммунный процесс, весьма актуален.

Для ликвидации проявлений болезни и профилактики рецидивов принципы лечения должны строиться с учетом патогенетических механизмов, то есть ликвидировать те базисные расстройства, которые послужили толчком

для последующего каскада иммунных и тканевых расстройств.

Кроме используемой в настоящее время терапии глюкокортикоидными гормонами (ГК), как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими методами лечения, рентгенотерапии, учеными активно обсуждается антицитокиновая терапия, как одно из наиболее перспективных направлений лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе и аутоиммунной офтальмопатии.

Антицитокиновые препараты являются разновидностью генно-инженерных биологических препаратов и являются биологическими регуляторами иммунного ответа. Их отличительная особенность — избирательное влияние на наиболее важные звенья патогенеза воспалительных заболеваний.

Известно, что продукция цитокинов является нормой при физиологическом иммунном ответе. Однако при аутоиммунных процессах их концентрация превышает нормальную, что оказывает повреждающее действие на ткани и становится причиной хронического воспаления.

В патогенезе АИО, особенно в ее поддержании и прогрессировании, важное значение могут иметь различные цитокины, такие как провоспалительные цитокины, а в частности фактор некроза опухоли альфа (ФНО) и интерлейкин-1, которые могут быть блокированы *in vivo* различными путями, например антагонистами рецепторов цитокинов, моноклональными антителами, растворимыми рецепторами цитокинов и регуляторными цитокинами с противоположными эффектами [3].

Ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  специфически связываются с ФНО и блокирует его взаимодействие с ФНО-рецепторами, находящимися на поверхности клеток. Например этанерцепт ингибирует связывание ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$  с мембранными ФНО-рецепторами, устраняя тем самым биологический эффект ФНО. В научных исследованиях ингибиторы фактора некроза опухоли применялись у больных с аутоиммунной офтальмопатией [9], однако говорить о клиническом использовании препаратов данной

группы преждевременно.

В зарубежной литературе учеными активно обсуждается перспективы использования моноклональных антител в лечении АИО, а в частности ритуксимаба.

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности В-лимфоцитов, связываясь с антигеном CD20 на В-лимфоцитах, инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Снижение количества В-лимфоцитов приводит к снижению продукции аутоантител и провоспалительных цитокинов.

В данном направлении активно ведутся исследования [6]. Было показано, что периферические В-клетки уменьшаются после первой дозы введения ритуксимаба, начинают возвращаться через 4–6 месяцев после завершения лечения и нормализуются приблизительно через 18–24 месяца после лечения [10]. При сравнении эффективности ритуксимаба и внутривенным (в/в) введением глюкокортикоидных гормонов было показано, что в группе ритуксимаба ответ на лечение наблюдается в 100% случаев активной АИО, а в группе в/в назначения ГК только 80% случаев активной АИО, ответ при выраженной АИО составлял 88% и 75% соответственно, побочные эффекты составили 33% и 45% соответственно. Уменьшение CAS<3 в группе ритуксимаба наблюдалось через 4 недели, в группе ГК через 6 недель [10]. Однако ввиду небольшого количества пациентов в исследованиях необходимо дальнейшее активное изучение возможностей данной группы препаратов.

Также нельзя забывать об острых реакциях, связанных с введением препаратов данной группы, побочных эффектах и стоимости лечения, и ряде вопросов, которые возникают при использовании: мишень действия на тканевом уровне, оптимальная доза препарата, продолжительность терапии, препарат первой линии или же использование только у пациентов, которые не дали ответ на ГК терапию, возможность рецидива и т.д.

Также для лечения АИО рассматривается терапия аналогами соматостатина [4], однако по данным исследований на фоне использования октреотида LAR было выявлено только существенное уменьшение выраженности проптоза (по данным экзофтальмометрии) и статистически незначимое уменьшение выраженности ряда показателей, связанных с проптозом, таких как степень открытия верхнего века, разница между внутриглазным давлением исходно и при широком открытии глаз, изменениями со стороны глазодвигательных мышц. В заключение авторы сделали вывод о том, что октреотид LAR не способствует уменьшению активности АИО умеренной выраженности. Тем не менее проптоз — один из наиболее резистентных к терапии симптомов — на фоне назначения LAR статистически значимо уменьшался [5, 11]. Возможно, аналоги соматостатина нового поколения (например, SOM-230), которые специфически связываются почти со всеми подтипами рецептора соматостатина, экспрессирующимися на лимфоцитах и фибробластах орбиты, окажутся более эффективными, чем октреотид и ланреотид.

В литературе описывается положительный эффект при использовании нормального человеческого иммуноглобулина для внутреннего капельного введения, который известен как препарат, обладающий неспецифической активностью и повышающий резистентность организма [1]. Однако поскольку в исследовании участвовало небольшое количество пациентов с аутоиммунной офтальмопатией, требуется дальнейшее изучение данного препарата с проведением проспективных рандомизированных исследований.

Изучалась эффективность блокатора цитокинов пентоксифиллина. Однако по данной тематике опубликовано мало работ с участием небольшого количества пациентов с АИО [2].

Таким образом, несомненно необходим поиск как новых методов лечения АИО, так и диагностических возможностей для контроля эффективности лечения, что подразумевает проведение рандомизированных контролируемых исследований с включением больше-

го числа пациентов с аутоиммунной офтальмопатией, а также поиск патогенетических маркеров АИО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова Т.И. Способ лечения больных эндокринной офтальмопатией /Т.И. Родионова, М.Н. Солун // Патент РФ № 2129849, интернет-ресурс <http://www.findpatent.ru/patent/212/2129849.html>
2. Balazs C. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy / C. Balazs, E. Kiss, A. Vamos et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 1998; 82.-P.1999-2002.
3. Bartalena L. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy/ L. Bartalena, C. Marcocci, A.Pinchera // J Clin Endocrinol Metab.- 1996; 81.-P. 446-448.
4. Bartalena L. Novel immunomodulating agents for Graves orbitopathy. / L. Bartalena, A.Lai, E. Compri, C.Marcocci, M.L.Tanda // Ophthal Plast Reconstr Surg.- 2008;24.-P.251-6.
5. Dickinson A.J. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy / A.J. Dickinson, B. Vaidya, M. Miller et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004; 89.- P.5910-5915.
6. El Fassi D. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. / El D. Fassi, H.C. Nielsen, H.C. Hasselbalch, L.Heged s // Thyroid.- 2006;16.-P.709-10.
7. Gerding M.N. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy / M.N. Gerding, van der J.W. Meer, M. Broenink et al. // Clin Endocrinol (Oxf).- 2000; 52.-P. 267-271.
8. Khoo D.H. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy / D.H. Khoo, S.C. Ho, L.L. Seah et al. // Thyroid.- 1999; 9.-P.1175-1180.
9. Paridaens D. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. / D Paridaens, van den W.A. Bosch, van der T.L. Loos, E.P. Krenning, van P.M. Hagen // Eye.- 2005;19.P.1286-9
10. Salvi M. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study / M. Salvi, G Vannucchi, I. Campi et al. // Eur J Endocrinol.- 2007;156.-P.33-40.
11. Wemeau J.L. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study / J.L. Wemeau, P. Caron, A. Beckers et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2005; 90.-P. 841-848.