

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151

Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування*

Г.М. Терехова,
Ю.В. Булдигіна,
Т.В. Федько,
В.М. Клочкова,
Л.С. Страфун,
З.Г. Лисова,
І.І. Савосько,
Г.А. Замотаєва,
Є.А. Шовковий

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал багаторічних досліджень деяких аспектів патогенезу, клінічного перебігу, лікування, особливостей довготривалого спостереження хворих на автоімунну офтальмопатію (АО). АО — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти та супроводжується змінами функціонування органу зору. Патогенез АО тісно пов'язаний із патологією щитоподібної залози (ЩЗ), у 90% випадків АО поєднується з дифузним токсичним зобом (ДТЗ), і лише в 10% із тиреоїдитом Хашимото, але може перебігати і як незалежне захворювання. За різними даними, АО зустрічається з частотою від 5 до 20% усіх випадків ДТЗ. Жінки хворіють у 4 рази частіше ніж чоловіки, переважно у віці від 40 до 60 років. Цитокіни беруть активну участь у розвитку АО при ДТЗ. Так, було виявлено гіперекспресію

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100642)

Прикладні дослідження

інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10), фактора некрозу пухлин (ФНП), які зростають у кілька разів при активній стадії АО, однак, залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при АО, ще й досі недостатньо вивченим залишається патогенез АО, ефективність різних методів лікування цієї недуги. Селен та вітамін D₃ беруть участь у розвитку автоімунних захворювань, питання ролі змін рівня селену та вітаміну D₃ в крові хворих на АО та участь їх у патогенезі змін у тканинах орбіт до кінця не з'ясоване. Актуальною проблемою є дослідження результатів лікування АО за ДТЗ та створення новітніх схем профілактики й лікування. **Мета** — на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та оцінки віддалених результатів, оптимізувати лікування ДТЗ з АО. **Об'єкт дослідження:** віддалені результати лікування хворих на ДТЗ з АО, процеси лікування АО. **Матеріал та методи:** анкетування, клінічні, магніторезонансна томографія (МРТ), ультразвукове дослідження (УЗД) орбіт, гормональні, імуноферментні, біохімічні. **Результати.** Проведено обстеження хворих на ДТЗ з АО. Визначення функціонального стану ЩЗ показало, що еутиреоз мав місце в 65% пацієнтів, гіпертиреоз у 18%, а субклінічний гіпертиреоз у 17%, показник стимулюючих антитіл до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ) вірогідно перевищував нормальні значення. Рівень прозапальних цитокінів — ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) зростав у пацієнтів із ДТЗ, порівняно з контрольною групою здорових осіб. У хворих на активну стадію АО концентрація ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність цього цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Більшість хворих на АО мали III-IV стадію перебігу за класифікацією NOSPECS (**N**o symptoms or signs, **O**nly signs, **S**oft tissue symptoms and signs, **P**roptosis, **E**xtraocular muscle involvement, **C**orneal involvement and **S**ight loss due to optic neuropathy) і шкалою клінічної активності (**C**linical **A**ctivity **S**core, CAS) — 5,2 бала (активну форму АО). УЗД орбіт виявило, що у всіх хворих структура очних м'язів була гіпоехогенною та наявне підвищення рівня ФНП- α . Порівняння розмірів м'язів орбіти за даними УЗД та МРТ виявило значущі відмінності, товщина внутрішнього, зовнішнього, верхнього та нижнього прямих м'язів, як правої, так і лівої орбіти, були вірогідно більшими за даними МРТ порівняно з УЗД ($p < 0,05$). Після хірургічного лікування ДТЗ з АО рівень антитіл до рТТГ (АТрТТГ) та ФНП- α вірогідно зменшується вже через 6 місяців, а мінімального рівня вони досягали через 24 місяці. У 14,3% хворих значно зменшуються клінічні прояви АО, що проявлялося в зникненні спонтанного ретробульбарного болю, періорбітального набряку, гіперемії кон'юнктиви та хемозу. Проведено лікування хворих з активним поступальним перебігом АО на тлі ДТЗ селективним імуносупресантом мофетилмікофенілатом (2-морфоліноетиловий ефір мікофенольної кислоти, МФК). Отримано виразний позитивний ефект відносно зменшення проявів активності АО за шкалою CAS, лікування приводило до зменшення рівня АТрТТГ та С-реактивного білка. **Висновки.** Розроблено, удосконалено та апробовано сучасний алгоритм діагностики та лікування ДТЗ з АО, що дасть змогу персоналізовано підходити до планування програм спостереження та лікування хворих.

Ключові слова: автоімунна офтальмопатія, антитіла до рецептора тиреотропного гормону, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, дифузний токсичний зоб, лікування, профілактика.

Огляд літератури

АО (офтальмопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злоякісний екзофтальм, тиреотоксична офтальмопатія) — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти й супроводжується інфільтрацією, набряком і проліферацією жирової клітковини ретробульбарного простору (ЖК РБП), м'язів та сполучної тканини. Патогенез АО тісно пов'язаний з автоімунними захворюваннями ЩЗ (АЗЩЗ): у 90% випадків АО поєднується з ДТЗ, і лише в 10% з тиреоїдитом Хашимото,

але може перебігати і як незалежне від патології ЩЗ захворювання. За різними даними, у пацієнтів із ДТЗ АО зустрічається з частотою від 5 до 20% [1]. Жінки хворіють у 4 рази частіше ніж чоловіки, переважно у віці від 40 до 60 років [2]. Відомо, що ДТЗ — це АЗЩЗ. Стимулюючі автоантитіла при ДТЗ активують рТТГ, що призводить до гіперплазії та гіперфункції ЩЗ [3]. При АО центральною мішенню імунної реактивності є орбітальні фібробласти, що експресують відносно високий рівень функціонального рТТГ. Стимулюючі АТрТТГ зв'язуються з рТТГ, який також взаємодіє з

рецепторами інсуліноподібного фактора росту 1 на поверхні тиреоцитів і на орбітальних фібробластах, у результаті чого відбувається активація сигнальних шляхів обох рецепторів із подальшим розвитком патологічного процесу [3-4].

У літературі висвітлено багато потенційних факторів, що впливають на ініціацію і прогресування АЗЩЗ, таких як генетична схильність, вплив зовнішніх тригерів (йоду, селену, препаратів, що містять інтерферон), радіоактивного опромінення, паління, вірусних інфекцій, стресу та хімічних речовин [5-6].

У тиреоїдології виділяють два основних АЗЩЗ, що можуть супроводжуватись розвитком АО, а саме ДТЗ та автоімунний тиреоїдит, які є найчастішими причинами порушення функції ЩЗ. Натепер ДТЗ розглядають як класичне АЗЩЗ, в основі патогенезу якого є синтез та зв'язування АТрТТГ з α -субодиницею рТТГ на мембрані тиреоцита, що веде до активації аденілатциклази та підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А та активація різних транскрипційних факторів. Ці процеси спричиняють збільшення захвату йоду, посилення синтезу тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну та, у кінцевому результаті, гіперфункцію ЩЗ [7-8]. Крім тиреоцитів, рТТГ також експресуються на фібробластах і преадипоцитах тканин орбіт, зв'язуються з АТрТТГ, що запускає хронічний запальний каскад, який закінчується формуванням інфільтрату з активованих Т-клітин, із надмірним синтезом у ньому цитокінів (в основному ІЛ-1, ФНП- α та інтерферону- γ), які, своєю чергою, активують секрецію глікозаміногліканів у орбітальних фібробластах, індукуючи надалі фіброз і набряк [9-13].

Лікування ДТЗ з АО передбачає обов'язкову ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) із подальшим лікуванням АО за протоколами Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса (European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO), які сьогодні рекомендують терапію глюкокортикоїдами в комбінації з цитостатичними препаратами та інгібіторами тирозинкінази (Ритуксімаб) [14-16]. На жаль, немає можливості досягти імунної ремісії на тлі тривалої медикаментозної терапії: у частини хворих зберігається висока

концентрація АТрТТГ, що часто поєднується з великими розмірами зоба. У таких випадках обирається хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії для швидкої ліквідації тиреотоксикозу та усунення компресії органів ший [17-20]. Залишаються питання, в якій частині хворих нормалізується стан органу зору після проведення тиреоїдектомії, та коли ми можемо очікувати зменшення вмісту АТрТТГ у крові після хірургічного втручання (тиреоїдектомії) для ефективнішого лікування АО.

Діагностика АО на сучасному етапі, окрім загальних офтальмологічних процедур, включає оцінку за даними УЗД стану тканин орбіт, проведення комп'ютерної томографії або МРТ орбіт і визначення антитіл, специфічних до тканин орбіт [21]. Методи візуалізації дозволяють оцінити структуру різних відділів органу зору, зокрема: довжину ретробульбарного простору, товщину, щільність та структуру око-рухових м'язів, також важливим є можливість виявляти розвиток початкових проявів фіброзу. Слід зазначити переваги методу МРТ тканин орбіт над комп'ютерною томографією — відсутність фактора опромінення органів, можливість детальної оцінки структур орбіти та здатність виявляти найменші початкові прояви фіброзу тканин орбіти, що є визначальним для вибору тактики лікування офтальмопатії. Обов'язковим є проведення комп'ютерної томографії/МРТ тканин орбіт при однобічному екзофтальмі, що нагально диктує необхідність виключення наявності пухлин орбіт або головного мозку у хворих. Загальноприйнятих показань для вибору методу візуалізації тканин орбіт на сьогодні немає, тому порівняльна оцінка можливостей різних методик є дуже важливою.

Вибір тактики лікування АО у хворих на ДТЗ залежить від вираженості та тяжкості її клінічних проявів. Існують загальні принципи лікування, які включають довготривале збереження стану еутиреозу у хворих на ДТЗ, відмову від паління, обмеження вживання солоних, гострих харчових продуктів, обмеження споживання рідини, обов'язкове носіння сонцезахисних окулярів і застосування очних крапель, дія яких спрямована на зволоження склери та кон'юнктиви.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з АО передбачає використання імуносупресивної

Прикладні дослідження

терапії препаратами глюкокортикоїдів. Найбільш поширеним на сьогодні препаратом, що використовується для довготривалого лікування хворих на ДТЗ з АО в активній фазі є метилпреднізолон. Ефективність використання метилпреднізолону в якості пульс-терапії для лікування АО, визначення впливу різних схем дозування цього препарату на перебіг АО в Україні та світі вивчені недостатньо. Радикальним методом лікування ДТЗ з АО вважається своєчасне проведення хірургічного лікування в обсязі тиреоїдектомії [20].

На теперішній час проведено низку досліджень комплексного комбінованого лікування АО за ДТЗ [22]. Опубліковано матеріали тривалого спостереження за 174 пацієнтами з ДТЗ та активною АО важкого перебігу. Хворі були розподілені на дві групи в залежності від типу лікування. До першої групи увійшли такі, що отримували тиреостатичну терапію і МФК — потужний селективний неконкурентний і зворотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo*. МФК має більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів великою мірою залежить від синтезу пуринів *de novo*, тоді як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму. Препарат застосовується в лікуванні багатьох автоімунних захворювань та як цитостатична терапія після трансплантації органів. До другої групи увійшли хворі, які отримували лікування препаратами глюкокортикоїдів. Результати оцінювали через 12 та 24 тижні від початку лікування за такими показниками: клінічний перебіг АО за даними CAS, визначення гостроти проявів АО, стан м'яких тканин орбіти, виразність проптозу, диплопії та регресу очних проявів протягом лікування, дані офтальмологічного огляду й УЗД тканин орбіт.

Позитивні результати лікування відмічені в переважній більшості хворих, що отримували лікування глюкокортикоїдами (91,3%) [22]. У групі пацієнтів, які лікувалися за допомогою препарату МФК було продемонстровано вірогідно кращий результат від терапії стосовно регресу проявів АО за даними CAS, значного зменшення виразності проптозу та диплопії. Після припинення курсового лікування в цій

групі хворих не відзначалося реактивації та загострення проявів АО, тоді як у групі пацієнтів, що отримували глюкокортикоїди, після припинення активного лікування поступово розвивалися рецидиви проявів АО. Побічні ефекти від лікування спостерігалися в 4 із 80 пацієнтів, що отримували лікування МФК (5%). Також у цій групі хворих спостерігалася зміна виразності клінічних проявів АО від важкого ступеня до помірного. Тяжкі побічні реакції від лікування спостерігалися тільки в одного хворого, який отримував лікування глюкокортикоїдами; у групі пацієнтів, що отримували лікування МФК, таких реакцій не відзначалося. Зроблено висновок, що лікування хворих на АО при ДТЗ препаратом МФК є більш ефективним відносно покращення їх стану та регресу проявів АО від тяжкого перебігу до помірного і, навіть, легкого.

Kahaly G.J. та співавт. у великому рандомізованому клінічному дослідженні засвідчили ефективність додавання препарату МФК стосовно регресу проявів АО та покращення показників якості життя [23]. Виявлено, що в пацієнтів з активною АО на тлі ДТЗ середнього та тяжкого ступеня додавання помірної добової дози МФК до встановленої помірної разової та кумулятивної дози метилпреднізолону було безпечним, добре переносилося та призвело до значного підвищення якості життя, оскільки покращувалися також офтальмологічні симптоми та ознаки [24-26].

Таким чином, у фокусі сучасних напрямків клінічних досліджень комбінованого лікування АО з'являються нові препарати різних груп, основними ефектами застосування яких є активний вплив на імунологічний статус пацієнтів та регрес змін з боку тканин орбіт.

Результати власних досліджень

Із метою визначення загального стану хворих на ДТЗ з АО та оцінки якості їх життя проведено аналіз самооцінки стану здоров'я пацієнтами на основі даних анкетування. Використовувалися стандартні анкети для самооцінки рівня здоров'я, запропоновані Всесвітньою організацією охорони здоров'я — зокрема, опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) для визначення соматоформних симптомів, тривоги/безсоння,

соціальної дисфункції та тяжкої депресії [27]. З метою оцінки ступеня тривожності та депресії використовували шкалу самооцінки депресії Зунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS) для визначення прихованих і маніфестних форм депресивних розладів [28]. Хворі заповнювали анкети самостійно, а результати аналізувалися після завершення лікування. Дослідження проведене усім хворим до початку лікування, після досягнення еутиреоїдного стану, після операції та через 12 місяців.

Аналіз отриманих анкет показав, що 45% хворих оцінили стан свого здоров'я як задовільний, переважна більшість пацієнтів вважали стан свого здоров'я середньотяжким і тяжким (55% хворих). Обстежувані хворі помічали зміни своєї зовнішності (95% випадків), зниження працездатності (88%), зниження гостроти зору (98%), погіршення настрою та зниження здатності сприйняття інформації (96%). Практично усі обстежені відмітили зміни настрою, емоційну лабільність. Усі хворі відповіли, що більшість часу не вважають себе задоволеними та дуже рідко щасливими. Таким чином, можна зробити висновок про зниження самооцінки та якості життя у хворих на ДТЗ, ускладнений АО.

Позитивна динаміка самооцінки рівня здоров'я хворих відмічена після досягнення еутиреоїдного стану. Дані анкетування показали, що 62% хворих визначали стан свого здоров'я як добрий, а 38% осіб відмічали задовільний стан здоров'я. 15% хворих вказували на швидкоплинні зміни настрою та зниження здатності сприйняття інформації.

При клінічному обстеженні хворих виявлено, що у всіх були наявними клінічні ознаки тиреотоксикозу, збільшення розмірів ЩЗ до I–II ступеня (за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я 2004 року). За даними УЗД, об'єм ЩЗ становив від 16,9 см³ до 87,5 см³, у середньому — 24,6±1,1 см³. При аналізі результатів клінічного та інструментального обстеження виявлені наступні кардіальні прояви: тахікардія (100% випадків), підвищення пульсової амплітуди (100%), пролапс мітрального клапана (10%), високий пульсовий артеріальний тиск (100%), екстрасистолічна аритмія (40%), збільшення швидкості кровоплину (підвищення хвилинного об'єму серця) (40%) і мерехтлива аритмія (пароксизмальна

форма) (20%). Серед обстежених осіб із ДТЗ і АО переважали жінки середнього віку. Клінічне обстеження стану орбіт виявило, що більшість осіб мали III–IV стадію АО за NOSPECS і активність за CAS складала 2,64 бала (неактивна АО); 49 осіб мали активну форму АО — активність за CAS — 5,20 бала. Рівень АТрТТГ очікувано перевищував нормальні значення і становив 11,07±1,03 Од/л при нормі <0,55 Од/л, що підтверджувало наявність ДТЗ.

Усім пацієнтам було проведено УЗД орбіт, за результатами якого спостерігалось типове розташування кришталика та нормальні розміри хоріоретинального комплексу. Субдуральний простір зорового нерва також був незмінений у 100% пацієнтів. Набряк ЖК РБП спостерігався в 49 хворих з активною формою АО, а його поєднання з набряком повік — у 4 пацієнтів; фіброз ЖК РБП спостерігався у 21 пацієнта, його поєднання з фіброзом м'язів — у 30 осіб. Розміри м'язів орбіти знаходились у межах референсних значень, не дивлячись на те, що в 49 пацієнтів спостерігалась активна форма АО. Треба зазначити, що структура м'язів була гіпоехогенною в 100% хворих.

Надалі проаналізовано результати УЗД та МРТ, що були виконані у хворих з активною формою АО (49 осіб), серед яких було 38 жінок і 11 чоловіків. Порівнювали розміри ЖК РБП та товщину м'язів орбіт, отриманих за допомогою різних інструментальних методів. Виявлено, що ці показники значуще відрізняються. Так, розміри внутрішнього, зовнішнього, верхнього та нижнього прямих м'язів, як правої, так і лівої орбіти, були вірогідно більшими за даними МРТ порівняно з УЗД ($p<0,05$), яке демонструвало нормальні розміри останніх. Таким чином, УЗД є достатньо точним методом для вимірювання розміру ЖК РБП, але не відображає реальну товщину м'язів орбіт, задля вимірювання яких МРТ має значну перевагу.

Проведене дослідження дозволило оцінити можливості УЗД в діагностиці АО. За допомогою УЗД чітко встановлено розміри ЖК РБП, оцінено стан кришталика, хоріоретинального комплексу, а також наявність фіброзу чи набряку тканин. Отримані значення збігалися з клінічними проявами захворювання та

Прикладні дослідження

активністю патологічного процесу за CAS. Такі результати збігаються з даними інших дослідників, які повідомляють про ефективність УЗД для виявлення патологічних змін орбіт при АО [24].

При аналізі розмірів м'язів орбіти ми не побачили збільшення їхньої товщини, яке могло бути притаманним активній формі захворювання. Надалі хворі з активною стадією АО були направлені на МРТ, результати якої порівняли з отриманими при УЗД. Порівнюючи розміри м'язів орбіти, виявили вірогідну різницю ($p < 0,05$) між результатами УЗД та МРТ. Товщина м'язів орбіти значно перевищувала нормальні показники по всім чотирьом м'язам ока і вірогідно перевищувала значення, які були отримані при УЗД.

Ці дані збігаються з результатами інших дослідників, які також спостерігали значні розбіжності в розмірах м'язів орбіти при порівнянні результатів двох методів [11, 14, 17]. Таким чином, УЗД орбіт є інформативним методом при АО для оцінки стану ЖК РБП, наявності в ньому фіброзу чи набряку, що дозволяє визначитись з тактикою лікування. Також цей метод може бути інформативним для диференційної діагностики та при контролі ефективності лікування АО. Однак УЗД не є інформативним для визначення розмірів м'язів орбіти, особливо при активній стадії АО. Тому при активній стадії АО для точного визначення товщини м'язів орбіти доцільно використовувати МРТ.

В останнє десятиріччя активно вивчається роль цитокінів у патогенезі захворювань ЩЗ, зокрема аутоімунних. Це зумовлено надзвичайно широким спектром біологічної дії цитокінів, які регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників, та факторів, що його гальмують. Ключовим прозапальним цитокіном є ІЛ-1, одним з основних протизапальних медіаторів вважається — ІЛ-10. ІЛ-1 є плейотропним прозапальним цитокіном, який відіграє фундаментальну роль у патогенезі багатьох гострих та хронічних імунізапальних захворювань. Його ефект, головним чином, пов'язаний зі збільшенням синтезу білків гострої фази, пірогенних субстанцій,

простагландинів, колагену та здатністю впливати на ендотелій судин [29].

Родина ІЛ-1 включає 11 структурно гомологічних молекул, що відрізняються спектром біологічної активності. Найбільш значущі — протеїни агоністи — ІЛ-1 α і ІЛ-1 β . ІЛ-1 α здебільшого перебуває як внутрішньоклітинний попередник або у зв'язаній із мембраною формі, переважно активує Т-лімфоцити, діє аутокринним та паракринним шляхом [30]. ІЛ-1 β є багатофункціональним цитокіном із широким спектром дії, активний виключно в секреторній формі та робить суттєвий внесок у формування «загальних» симптомів запалення. Синтез ІЛ-1 β здійснюється багатьма клітинами організму, але переважно, активованими макрофагами, стимульованими В-клітинами й фібробластами, та ініціюється різноманітними патогенними стимулами. ІЛ-1 β індукуює синтез інших прозапальних цитокінів, таких як ФНП і ІЛ-6, низькомолекулярних медіаторів запалення, хемокінів, експресію молекул адгезії на лейкоцитах та ендотеліальних клітинах. Окрім суто «прозапальних» ефектів, ІЛ-1 β бере участь у регуляції адаптивної імунної відповіді через вплив на Т-хелпери 1 і Т-хелпери 17. Гіперпродукція ІЛ-1 β асоціюється з багатьма аутоімунними захворюваннями, що характеризуються розвитком тяжких локальних і системних запальних процесів [31].

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням. ІЛ-10 продукується широким спектром клітин як мієлоїдного, так і лімфоїдного ряду: макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, тучними й дендритними клітинами, активованими Т- і В-лімфоцитами, а також рядом не гематопетичних клітин, включаючи епітеліальні та пухлинні [32]. Цитокіни сімейства ІЛ-10 виконують важливі функції щодо підтримки гомеостазу тканин під час інфекційного процесу та запалення шляхом обмеження надмірних запальних реакцій, посилення вродженого імунітету та стимулювання відновлення тканин. Рецептори до ІЛ-10 експресуються на поверхні багатьох клітин, але головними мішенями його дії є антигенпрезентуючі клітини й лімфоцити. Супресорний ефект ІЛ-10 реалізується через блокування синтезу прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6), хемокінів

та молекул адгезії, а також пригнічення ефекторних функцій макрофагів, Т-клітин та натуральних кілерів. ІЛ-10 гальмує дозрівання дендритних клітин, перешкоджає експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу і стимулює активність Foxp3+ регуляторних клітин, що також обмежує запальний процес [30].

Визначення цитокінів здійснено в 43 пацієнтів із ДТЗ, серед яких було 33 жінки та 10 чоловіків віком від 18 до 71 року. Пацієнти були поділені на дві групи, залежно від наявності АО: 24 хворих з АО та 19 — без АО. Усі обстежені отримували тривалу тиреостатичну терапію і знаходились у стані медикаментозної компенсації на момент обстеження. У всіх пацієнтів групи хворих на ДТЗ з АО відмічено активний перебіг захворювання, який відповідав оцінкам за шкалою CAS більше ніж три бали.

Оцінка гормональних показників у хворих обох груп не виявила відмінностей у рівнях ТТГ, вільних тироксину та трийодтироніну. Розміри ЩЗ у пацієнтів обох груп значно перевищували референтні значення і не відрізнялись при порівнянні між групами.

Дослідження концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β продемонструвало, що в пацієнтів обох груп показник вірогідно перевищував результати контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень концентрації ІЛ-1 β був вірогідно вищим у пацієнтів з АО порівняно з хворими без АО. Концентрація ІЛ-10 у пацієнтів обох груп вірогідно перевищувала значення цього показника в контрольній групі. Не було виявлено вірогідної різниці при порівнянні вмісту ІЛ-10 між групами.

Також, не було виявлено вірогідної різниці в значеннях АТПО у хворих обох груп. Показники АТрТТГ перевищували референтні значення в обох групах хворих, а при порівнянні результатів між групами було виявлено вірогідне збільшення цього показника в пацієнтів з АО — $7,32 \pm 1,68$ Од/л проти $3,76 \pm 0,20$ Од/л ($p = 0,04$). Отримані результати є очікуваними та збігаються з даними літературних джерел, оскільки рівень АТрТТГ є діагностичним маркером активності автоімунного процесу при АО.

Виявлене вірогідне підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та АТрТТГ у пацієнтів із ДТЗ і АО порівняно з пацієнтами без АО ($p < 0,05$), що може свідчити про

специфічність цього показника як діагностичного маркера при автоімунному процесі в орбітах.

Отримані в процесі роботи результати подібні до даних інших авторів, які вказують на активацію орбітальних фібробластів при АО, що здатні секретувати прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ІЛ-6 і ІЛ-8 на тлі активного перебігу запалення в орбітах [33].

Відомо, що ІЛ-10 є цитокіном, який не тільки пригнічує гуморальний імунітет, але й стимулює гуморальну реакцію. Було виявлено вірогідне збільшення його концентрації в обох групах пацієнтів із ДТЗ, що супроводжувалося високим рівнем АТрТТГ. При цьому різниця між групами хворих в залежності від наявності АО була відсутня. Таким чином, була відсутня очікувана відповідь — збільшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 відповідно до підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β в групі хворих з АО.

Також подібні результати були отримані іншими авторами, які дійшли висновку, що експресія мРНК ІЛ-10 може бути збільшена при АЗЩЗ — як при ДТЗ, так і при хворобі Хашимото [34, 35]. При цьому їх дія може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин та синтез антитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапального цитокіну.

Останні роки знаменуються проведенням численних широкомасштабних досліджень ролі дефіциту вітаміну D $_3$ та деяких мікроелементів, зокрема, селену в розвитку і прогресуванні АО у хворих на ДТЗ [36, 37].

Проспективне дослідження вмісту селену в крові здійснено в пацієнтів із ДТЗ, у 80% яких діагностовано АО. Цю групу хворих склали особи віком від 33 до 73 років (середній вік становив $48,60 \pm 4,37$ року).

При аналізі стану АО по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався в 65% хворих, 3-а та 3-б клас — у 25% і 4-а клас — у 10%.

У групі хворих без АО більшість пацієнтів мали 1-а та 1-б класи змін (по NOSPECS), однак через те, що такі зміни не розцінюються як прояв АО, а є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему, ці хворі не були включені до групи пацієнтів з АО.

При аналізі вмісту селену в крові обстежених хворих за нормальні значення приймалися

Прикладні дослідження

рівні в межах діапазону 75-120 мкг/л, помірним дефіцитом ми вважали значення в межах 50-75 мкг/л, а рівень <50 мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

Отримані результати вмісту селену в крові пацієнтів із ДТЗ та АО продемонстрували, що середній рівень селену (у цілому по групі) був значно меншим за нормальні рівні. При цьому, значення, що відповідали вираженому селенодефіциту, спостерігались у 50,0% пацієнтів, помірному — у 14,3%, а нормальні рівні селену виявлені в 35,7%.

При дослідженні вмісту селену в крові хворих із ДТЗ без АО виявлено, що середній рівень не відрізнявся від показників контрольної групи. Нормальний рівень селену мав місце в 26,7% пацієнтів, помірний селенодефіцит не спостерігався у цих хворих, а виражений дефіцит селену визначався в 73,3%.

Таким чином, у більшості пацієнтів із ДТЗ (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит, що потребує призначення селеновмісних препаратів. Однак, враховуючи той факт, що в третини хворих дефіцит цього мікроелементу не визначається, призначення таких препаратів не може бути рекомендовано всім пацієнтам із ДТЗ та АО без контролю індивідуального рівня в кожного пацієнта.

Хворі з помірним і вираженим селенодефіцитом, ймовірно, потребують різних схем призначення селеновмісних препаратів із різною тривалістю лікування. В останні роки, селеновмісні препарати стали загальнодоступним та популярним варіантом лікування легких форм АО й автоімунних захворювань ЩЗ [38]. За відсутності надійних доказів на підтримку оптимальної тривалості споживання препаратів селену клініцисти призначають схеми їх застосування, спираючись на власні уподобання, а не за універсальним загально-визнаним протоколом. Найбільш популярною стала схема призначення препаратів селену в добовій дозі 200 мкг упродовж 3-х місяців.

Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація (European Thyroid Association, ETA)/EUGOGO прийняли клінічні настанови по включенню такої схеми в лікування АО [39]. Серед різноманітних рекомендацій, експерти пропонують призначення препаратів селену на

6 місяців хворим із легкою АО, оскільки це покращує протікання хвороби і якість життя та запобігає прогресуванню до тяжчих форм. Наразі така схема спирається на дані про еталонну дозу — це загальна кількість селену для безпечного приймання дорослою людиною, яка нормально харчується і додатково вживає 200 мкг селену на день у вигляді харчової добавки [40].

Частіше рівень селену в індивідуума не досліджується до- або протягом періоду вживання харчових добавок із селеном. Існує мала кількість повідомлень, які ґрунтуються на невеликій кількості проведених досліджень. Так, нещодавно досліджувалась біокінетика селенметіоніну у формі м'яких селенових капсул у 6 хворих із гострою ХГ і низькими рівнями селену ($61,3 \pm 12,9$ мг/л) [41]. Автори повідомляють, що після 3-місячного комбінованого лікування метимазолом і селенметіоніном (200 мг щоденно) у 4 із 6 пацієнтів рівень селену зріс до $113,3 \pm 46,3$ мг/л, а рівень селену в контрольній групі пацієнтів з еутиреозом становив $82,0 \pm 11,8$ мг/л.

Проведено визначення вітаміну D₃ в крові хворих на ДТЗ із наявною АО та без такої. Встановлено, що недостатність 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) трапляється у всіх хворих на ДТЗ ($47,63 \pm 2,48$ нмоль/л), а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий ніж у пацієнтів без АО ($42,98 \pm 2,82$ нмоль/л проти $58,12 \pm 4,20$ нмоль/л, $p < 0,05$). Виявлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТрТТГ з рівнем 25(OH)D у групі хворих на ДТЗ з АО ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Отримано переконливі дані про зниження сироваткового рівня вітаміну D у хворих на ДТЗ із наявною АО та необхідність лікування таких хворих комплексно з використанням препаратів вітаміну D [35]. Це та низка інших подібних досліджень свідчать про переконливу необхідність включення препаратів вітаміну D до комплексного лікування хворих на ДТЗ.

Досліджено результати хірургічного лікування у хворих на ДТЗ. У всіх хворих були присутні ознаки тиреотоксикозу середнього ступеня важкості. Оцінка структури ЩЗ за даними УЗД продемонструвала, що в 5,20% обстежених був відсутнім зоб, у 53,33% хворих мав місце дифузний зоб, у 25,48% — багатовузловий зоб і в 15,99% — солітарні вузли.

Об'єм ЩЗ перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$), у середньому становив $39,6 \pm 0,5$ см³ та відповідав збільшенню до II ступеня клінічно.

Оцінка передопераційного гормонального статусу хворих засвідчила компенсацію тиреотоксикозу. Рівень ТТГ у хворих у середньому по групі становив $1,2 \pm 0,3$ мОд/л, що не відрізнялося від показників контрольної групи. Рівні вільного тироксину ($18,3 \pm 1,2$ пмоль/л; норма: 11-23 пмоль/л) і вільного трийодтироніну ($4,1 \pm 1,3$ пмоль/л; норма: 3,1-6,5 пмоль/л) також відповідали еутиреоїдному стану хворих перед хірургічним втручанням. Рівень АТрТТГ був підвищеним у всіх пацієнтів, яким надалі було здійснено хірургічне лікування, і становив у середньому $16,8 \pm 0,3$ Од/л (норма: $< 1,5$ Од/л). Такі зміни супроводжувалися збільшенням рівня ФНП-α в сироватці крові до $7,12 \pm 1,30$ пг/мл при коливаннях індивідуальних показників від 4,0 до 9,3 пг/мл. Імовірно, що зміни рівня ФНП-α у хворих на ДТЗ з АО можна розглядати як один з аспектів патогенезу формування змін з боку органу зору.

У передопераційному періоді хворим з АО проводили 3 внутрішньовенні інфузії метилпреднізолону сукцинату в добовому дозуванні 750 мг (довготривала інфузія на 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 0,9%). Введення препарату проводилося один раз на тиждень. Перед введенням метилпреднізолону контролювали структурно-функціональний стан печінки. За цими параметрами відхилень від норми в обстежених хворих не виявлялося. Обов'язковою умовою такого лікування було визначення показників вуглеводного обміну. За відсутності змін починали проведення пульс-терапії метилпреднізолоном.

Слід зазначити, що вже після першої інфузії хворі відмічали значне покращення самопочуття — зменшувалися набряки параорбітальних тканин, прояви хемозу кон'юнктиви та несприятливі відчуття « подразнення » з боку очей. Огляд окуліста свідчив про відсутність несприятливих змін із боку очного дна, зокрема — відсутність набряку диску зорового нерва. Надалі (після третьої інфузії метилпреднізолону) зменшувався об'єм тканин орбіти.

Протягом лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії обов'язковим був контроль показників стану печінки. При проведенні обстеження хворих несприятливих змін із боку структурно-функціонального стану печінки та порушень вуглеводного обміну у хворих не виявлялося. Проведення офтальмологічного обстеження хворих показало збільшення рухливості очних яблук, зменшення виразності екзофтальму, зникнення змін із боку кон'юнктиви. У всіх хворих зберігалася адекватна гострота зору.

Проведено лікування хворих з активним прогресивним тяжким перебігом АО препаратом цитостатиків МФК. Оцінена безпечність та ефективність такої схеми лікування. Отримано виразний позитивний ефект у хворих відносно зменшення клінічних проявів активності АО за NOSPECS та шкалою CAS, а також даними УЗД тканин орбіт. Лікування призводило до зменшення імунологічних показників, рівнів АТрТТГ, ФНП-α та С-реактивного білка. Зроблено висновок про можливість включення препарату МФК до алгоритму комбінованого лікування АО важкого перебігу на тлі ДТЗ за індивідуальними показаннями.

Препарати цитостатиків мають тривалу історію використання в лікуванні АО прогресивного перебігу (так званого, «зловкісного» екзофтальму). На заваді широкого використання препаратів цієї групи ставало виникнення в процесі лікування широкого спектра важких ускладнень (від лейкопенії до ниркової недостатності). В останні десятиріччя проведення доказових досліджень засвідчило можливість лікування окремими цитостатиками і, зокрема, МФК. У нашій роботі показано виразний ефект МФК стосовно клінічних проявів АО за шкалою CAS і NOSPECS та запобігання прогресування АО у хворих у процесі спостереження.

У хворих з активним рецидивуючим тяжким перебігом АО на тлі ДТЗ одним з ефективних радикальних методів лікування розглядають хірургічний. При неможливості досягнення стійкої ремісії тиреотоксикозу, виникненні частих загострень проявів АО, прогресуванні змін із боку органу зору та наявності ускладнень показано проведення хірургічного лікування [42]. Усім хворим було виконано хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії

Прикладні дослідження

(ТЕ), після якого зафіксовано ранні хірургічні ускладнення: поопераційна кровотеча виникла в 1 пацієнта (1,43%), транзиторний гіпопаратиреоз — у 2 (2,86%). Післяопераційне патогістологічне дослідження видалених тканин ЩЗ засвідчило: наявність у більшості хворих дифузного зобу з осередками базедовіфікації; поширеність раку ЩЗ становила 10,54%; злоякісні пухлини ЩЗ у 91,28% хворих були представлені папілярними карциномами, у 6,15% хворих — фолікулярними карциномами і у 2,57% — медулярними карциномами.

Після ТЕ хворим призначали препарати тиреоїдних гормонів (левотироксин) для компенсації поопераційного гіпотиреозу. Через 6, 12 і 24 місяці після хірургічного лікування досліджували рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТрТТГ. Через 6 місяців після хірургічного втручання в обсязі ТЕ результати були в межах нормальних значень, що свідчить про адекватну замісну терапію левотироксином. Концентрація АТрТТГ вірогідно зменшувалась вже через 6 місяців після ТЕ, і ця тенденція зберігалась надалі. Проте рівень АТрТТГ досягав показника здорових осіб лише через 24 місяці після ТЕ.

Результати вивчення перебігу АО через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання засвідчили, що частково зменшилися клінічні прояви АО. Так, зафіксовано зменшення частки пацієнтів із IV стадією АО у 2,1 раза. Відповідно, збільшилася частка хворих із II стадією АО в 1,8 раза. Подібні результати отримано й щодо перерозподілу пацієнтів за ступенем активності АО: у 14,3% випадків зникли спонтанний ретробульбарний біль, періорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. За даними екзофтальмометрії в 10 пацієнтів зафіксовано зменшення екзофтальму, але це не вплинуло на загальний результат по групі: вірогідного зменшення середнього показника екзофтальму не зафіксовано ($p > 0,05$).

За результатами УЗД орбіт встановлено, що протягом 12 місяців після ТЕ товщина ХР РБП і товщина ЖК РБП вірогідно не змінювалися.

Отже, отримані дані дозволяють стверджувати, що після ТЕ поступово зменшується активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТрТТГ у крові. Рівень АТрТТГ вірогідно ($p < 0,05$)

знижувався вже через 6 місяців після ТЕ, далі ця тенденція зберігалася протягом 24 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТрТТГ у крові впродовж року після ТЕ значно зменшилися клінічні прояви АО в 14,3% спостережень. У цілому по групі також зменшилась активність АО (за CAS), але не виявлено вірогідних змін розмірів екзофтальму, товщини хоріоретинального комплексу та ЖК РБП.

Післяопераційне спостереження хворих засвідчило позитивну динаміку гормональних показників та метаболізму серцевого м'яза. Таким чином, якість життя хворих значно покращувалася.

Оцінка стану хворих у процесі довготривалого спостереження показала, що після операції зберігався задовільний стан у всіх хворих, які отримували терапію препаратами левотироксину, селену та вітаміну D₃, а залишкові явища АО зберігалися в частини хворих (рівні АТрТТГ незначно перевищували норму, за аналізом індивідуальних показників хворих — ці пацієнти до операції не отримували лікування за допомогою глюкокортикоїдів).

Таким чином, слід зазначити, що своєчасне проведення хворим на ДТЗ з АО хірургічного лікування в об'ємі ТЕ з використанням у передопераційній підготовці терапії глюкокортикоїдами, зокрема, метилпреднізолону за схемою пульс-терапії в комбінації з препаратами селену, дозволяє відновлювати працездатність хворих та запобігати прогресуванню зниження зорової функції та інвалідизації хворих [43].

На підставі отриманих результатів дослідження запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО (рис.). Лікування АО на тлі ДТЗ залишається комплексною мультидисциплінарною проблемою. Дослідження, яке проведено, засвідчило переконливу ефективність комбінованого лікування хворих на АО при ДТЗ із використанням парентерального введення метилпреднізолону в комбінації з призначенням перорально препаратів селену і вітаміну D як передопераційної підготовки хворих на ДТЗ до наступного хірургічного лікування в обсязі ТЕ [44].

Запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО дозволяє ефективно оптимізувати лікування хворих, покрово планувати тактику ведення пацієнтів з

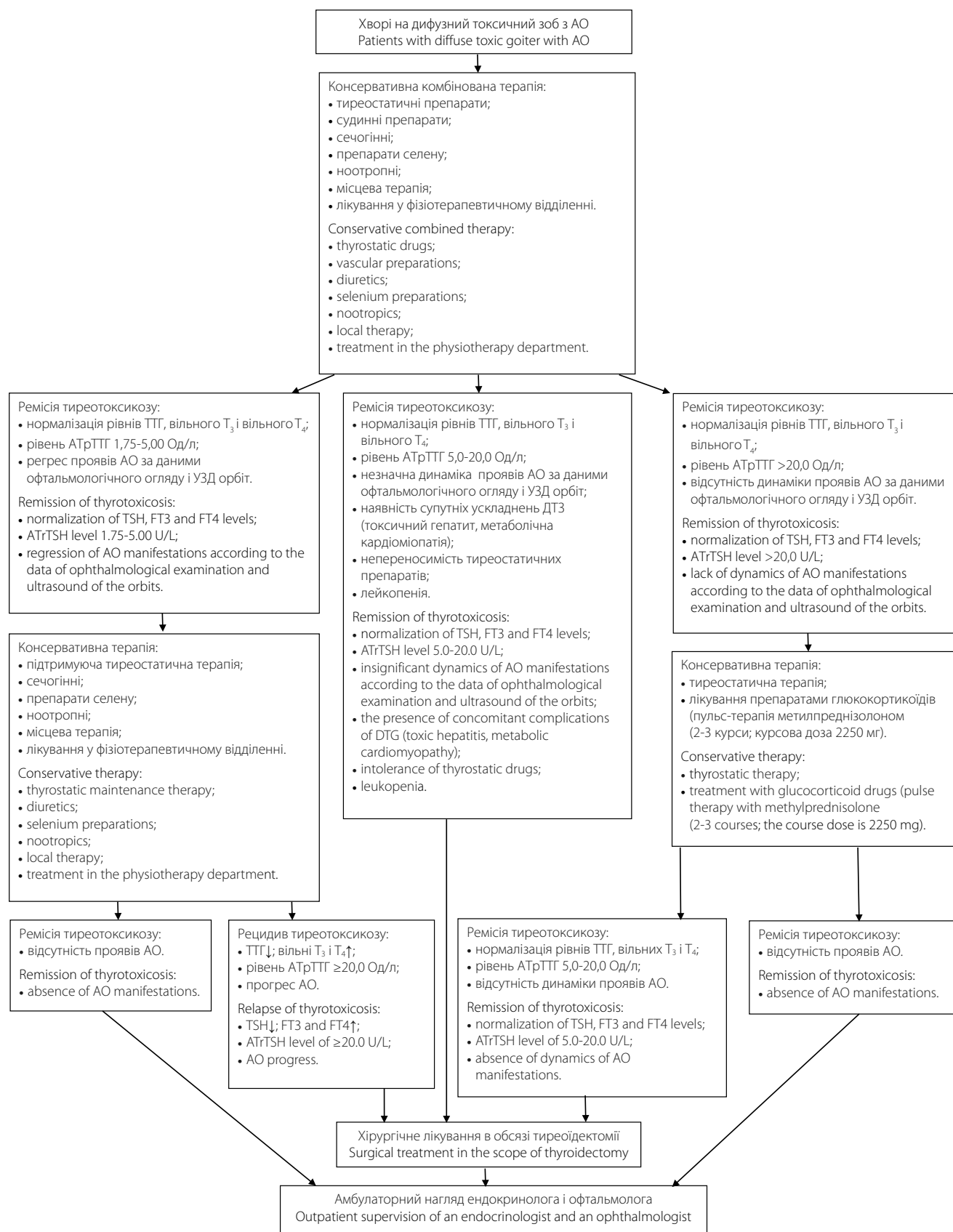


Рис. Алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО.

Fig. Algorithm of combined treatment of patients with diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy.

Прикладні дослідження

урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу [45-48], своєчасно скеровувати їх на хірургічне лікування, зменшити тривалість лікування та кількість ускладнень АО. Особливої уваги при цьому заслуговують хворі на ДТЗ з виявленими при обстеженні вогнищевими утвореннями ЩЗ, які мають обстежуватися згідно зі спеціальним алгоритмом з урахуванням цитологічних особливостей утворень та наявної вірогідності виявлення різних типів пухлин ЩЗ [49-52].

Висновки

1. АО за ДТЗ призводить до значного зниження самооцінки та якості життя хворих, може ставати причиною інвалідизації працездатних людей молодого та середнього віку. Обстеження хворих на АО до лікування засвідчило зниження рівня ТТГ крові на тлі підвищених показників концентрації вільних тироксину та трийодтироніну ($p < 0,05$). У всіх хворих виявлено підвищення рівня антитіл до тиреопероксидази, стимулюючих АТрТТГ, збільшення рівня ФНП- α , а за умов проведення тиреостатичної терапії рівень стимулюючих АТрТТГ вірогідно знижується ($p < 0,05$).
2. Оцінка структури ЩЗ за даними УЗД продемонструвала, що зоб був відсутнім у 5,20% обстежених, у 53,33% хворих мав місце дифузний зоб, у 25,48% виявлено багатовузловий зоб, солітарні вузли були наявними в 15,99% осіб. За даними післяопераційного патогістологічного дослідження поширеність раку ЩЗ у хворих на ДТЗ становила 10,54%. За структурою злоякісні пухлини ЩЗ у 91,28% хворих були представлені папілярними карциномами, фолікулярні карциноми виявлені в 6,15% хворих, медулярні карциноми — у 2,56%.
3. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) зростає в пацієнтів із ДТЗ порівняно з контрольною групою здорових осіб. У хворих на активну стадію АО при ДТЗ концентрація ІЛ-1 β вірогідно перевищує цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність цього цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Такі метаболічні зміни супроводжувалися

низкою структурних порушень, згідно з даними УЗД тканин очних орбіт, зокрема: збільшенням об'єму ЖК РБП, набряком хоріоретинального комплексу та міопатією м'язів органу зору. Набряк ЖК РБП спостерігався в 49% пацієнтів, фіброз у 51%, що збігалось з клінічною оцінкою АО та відповідало наявним змінам рівнів АТрТТГ та ФНП- α .

4. Встановлено, що в 54% хворих на ДТЗ (незалежно від наявності АО) спостерігається виразний селенодефіцит. У обстежених хворих з АО селенодефіцит мав місце в 50% хворих. У пацієнтів без АО селенодефіцит спостерігався в 69%. Недостатність вітаміну D трапляється у всіх пацієнтів із ДТЗ, а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий ніж у пацієнтів без АО ($p < 0,05$). Виявлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТрТТГ із рівнем вітаміну D у загальній групі хворих з АО ($r = -0,53$, $p < 0,05$).
5. Проведення хірургічного лікування хворих на ДТЗ з АО в обсязі тиреоїдектомії призводило до покращення клінічного перебігу АО. У 14,3% хворих, відбувалося поступове зменшення рівнів АТрТТГ від 3 до 6 місяців після операції та досягають рівня здорових осіб через 24-36 місяців після хірургічного лікування ($p < 0,05$). Лікування хворих з активним прогресуючим перебігом АО на тлі ДТЗ препаратом цитостатиків МФК засвідчило виразний позитивний ефект відносно зменшення проявів активності АО за шкалою CAS, рівнів АТрТТГ та С-реактивного білка. Запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО дозволяє ефективно зменшити тривалість лікування хворих та кількість ускладнень АО.

Список використаної літератури

1. Олійник ВА, Терехова ГМ, Будигіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ та ін. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2017;22(2):108-14 (Olyinyk VA, Terekhova GM, Buldygina YV, Fedko TV, Klochkova VM, Rakov OV, et al. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids. Endokrynologia. 2017;22(2):108-14. Ukrainian).
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
3. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for

- the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
4. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67. doi: 10.1210/er.2018-00066.
 5. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 12;18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
 6. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenaga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 20;8:50. doi: 10.3389/fendo.2017.00050.
 7. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Jun;2(3):135-44. doi: 10.1177/2042018811408488.
 8. Ludgate M. Animal models of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jan;142(1):1-8. doi: 10.1530/eje.0.1420001.
 9. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011 Dec;12(8):564-75. doi: 10.2174/138920211798120844.
 10. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 26;343(17):1236-48. doi: 10.1056/NEJM200010263431707.
 11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
 12. Будигіна ЮВ, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Паньків ВІ. Діагностика й лікування тиреотоксикозу під час вагітності й у післяпологовому періоді. Фрагмент матеріалів Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(2):165-77 (Buldyhina YuV, Strafun LS, Terekhova HM, Shlyakhtych SL, Pankiv VI. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and in the postpartum period. A fragment of 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(2):165-77. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111.
 13. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-65. doi: 10.1056/NEJMra1510030.
 14. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67. doi: 10.1210/er.2018-00066.
 15. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
 16. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
 17. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. *Handbook of clinical endocrinology*. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2020. 368 p. Ukrainian).
 18. Будигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Уміст селену, антитіл до рецептору ТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(5):9-14 (Buldyhina YuV, Terekhova GM, Shlyakhtych SL, Savosko II, Lysova ZH. The content selenium, antibodies to TSH receptor and their correlation in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(5):9-14. doi: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212739.
 19. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital β -cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):511-7. doi: 10.1530/eje.1.02119.
 20. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4549-58. doi: 10.1210/jc.2012-2802.
 21. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):320-30. doi: 10.1097/0000658-199809000-00005.
 22. Шляхтич СЛ, Антонів ВР, Вовканич АВ. Критерії визначення обсягу оперативного втручання при дифузному токсичному зобі. Хірургія України. 2015;(1):47-51 (Shlyakhtych SL, Antoniv VR, Vovkanych AV. Criteria for determining the volume of surgical intervention in diffuse toxic goiter. *Surgery of Ukraine*. 2015;(1):47-51. Ukrainian).
 23. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jan;84(1):115-20. doi: 10.1111/cen.12688.
 24. Ляшук ПМ, Руснак ОК, Станкова НІ, Білоока ІО, Ляшук РП, Буймістр НІ. Про віддалені результати лікування токсичного зоба. Ендокринологія. 2007;12(додаток):165 (Lyashuk VM, Rusnak OK, Stankova NI, Bilooka IO, Lyashuk RP, Buimistr NI. About long-term results of toxic goiter treatment. *Endokrynologia*. 2007;12(supplement):165. Ukrainian).
 25. Soeters MR, van Zeijl CJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*. 2011 Jul-Aug;69(7):302-8.
 26. Melville NA. Mycophenolate add-on improves Graves' orbitopathy. *Medscape Medical news*. 2017 Oct 23. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/887447> [Accessed 20th January 2023].
 27. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO); Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006 Sep;155(3):387-9. doi: 10.1530/eje.1.02230.
 28. Катеринчук ІП. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 2: Ревматологія. Київ: Медкнига, 2018. 176 с. (Katerynychuk IP. Clinical assessment, diagnostic and prognostic value of laboratory test results. Part 2: Rheumatology. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2018. 176 p. Ukrainian).
 29. Sterling M. General Health Questionnaire — 28 (GHQ-28). *J Physiother*. 2011;57(4):259. doi: 10.1016/S1836-9553(11)70060-1.
 30. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 31. Techer MH, Andersen SL, Glod CA. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescent. In: Yudofsky SC, Hales RE, editors. *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry*; 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1997. 903-40.
 32. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammation: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):677-87. doi: 10.1038/nm.3893.
 33. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Apr;6(4):232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4.
 34. Fang S, Huang Y, Zhong S, Li Y, Zhang Y, Li Y, et al. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic Th17 cells in Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;102(11):4273-83. doi: 10.1210/jc.2017-01349.
 35. de la Vega JR, Vilaplana JC, Biro A, Hammond L, Bottazzo GF, Mirakian R. IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? *Clin Exp Immunol*. 1998 Jul;113(1):126-35. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00628.x.
 36. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
 37. Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020 Jan/Feb;36(1):17-20. doi: 10.1097/IOP.0000000000001437.

Прикладні дослідження

38. Буддигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією. *Ендокринологія*. 2020;25(1):5-10 (Buldygina YuV, Terekhova GM, Shlachtych SL, Fed'ko TV, Klochkova VM, Strafun LS. The results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophtalmopathy. *Endokrynologia*. 2020;25(1):5-10. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.5.
39. Buldygina YuV, Terekhova GM, Strafun LS, Savosko II, Lysova ZG, Shlyakhtych SL. Assessing the efficacy of various treatment regimens for patients with endocrine ophthalmopathy associated with Graves' disease. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022;(1):51-57. doi: 10.31288/oftalmolzh202215157.
40. Тронько МД, Большова ОВ, Ткач СМ, редактори. Мала енциклопедія ендокринолога. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2022. 423 с. (Tronko MD, Bolshova OV, Tkach SM, editors. Small encyclopedia of an endocrinologist. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2022. 423 p. Ukrainian).
41. Patterson BH, Levander OA. Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Jan;6(1):63-9.
42. Duntas LH, Boutsiadis A, Tsakris A. Impaired Metabolism of Selenomethionine in Graves' Disease: A Biokinetics Study of Soft Gel Capsule Formulation. *Horm Metab Res*. 2017 Aug;49(8):589-94. doi: 10.1055/s-0043-113573.
43. Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Ann Clin Lab Sci*. 2006 Autumn;36(4):409-20.
44. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
45. Buldygina YuV, Terekhova GM, Shelkovoy IeA, Fed'ko TV. Orbital US-based characteristics in Graves' disease-associated autoimmune ophthalmopathy. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2020;(4):8-13. doi: 10.31288/oftalmolzh20204813.
46. Буддигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Шляхтич СЛ, Раков ОВ. Білі плями в питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):117-23 (Buldygina YuV, Terekhova GM, Strafun LS, Shlyakhtych SL, Rakov OV. White spots in the questions related to selenium deficiency: about the place of selenium-containing drugs in the treatment of thyroid pathology. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):117-23. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201296.
47. Терехова ГМ, Буддигіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Схема призначення препаратів селену при лікуванні хвороби Грейвса з автоімунною офтальмопатією. Інформаційний лист №264. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2020. 4 с. (Terekhova GM, Buldygina YuV, Fedko TV, Klochkova VM, Strafun OS, Lysova ZG, Savosko II. Scheme of prescribing selenium drugs in the treatment of Graves' disease with autoimmune ophthalmopathy. Information letter No. 264. Kyiv, Ukraine: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; 2020. 4 p.).
48. Степура НМ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Волинець ІП. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією. *Ендокринологія*. 2020;25(4):305-9 (Stepura NN, Zamotayeva GA, Terekhova GN, Volynets IP. Circulating immune complexes content in patients with diffuse toxic goiter complicated with autoimmune ophthalmopathy. *Endokrynologia*. 2020;25(4):305-9. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.305.
49. Тронько МД, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Замотаєва ГА, Пастер ІП. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки. *Ендокринологія*. 2022;27(1):5-20 (Tronko MD, Strafun LS, Terekhova GM, Zamotayeva HA, Pasteur IP. Cytologically confirmed node goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015. *Endokrynologia*. 2022;27(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5.
50. Буддигіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку щитоподібної залози при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринної патології. 2020;74(4):26-32. (Buldygina YV, Zelinskaya AV, Tarashchenko YN., & Bolgov MY. Problems of the preoperative diagnostics of the thyroid cancer in Graves disease. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;74(4):26-32. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.03.
51. Журнаджи ЛЮ, Буддигіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами. *Ендокринологія*. 2020;25(3):207-14 (Zurnadzy LYu, Buldygina YuV, Chernyshov SV, Bolgov MYu, Bogdanova TI. Histopathological analysis of incidental papillary thyroid carcinomas in Graves' disease with diffuse goiter and results of postoperative follow-up patients *Endokrynologia*. 2020;25(3):207-14. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.207.
52. Buldygina YuV, Zelinskaya AV, Zurnadzy LYu, Tarashenko YuM, Shlyakhtych SL, Tronko MD. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(4):213-8. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1174.

Список скорочень:

- АЗЩЗ** — автоімунні захворювання щитоподібної залози
АО — автоімунна офтальмопатія
АТрТТГ — антитіла до рецепторів тиреотропного гормона
ДТЗ — дифузний токсичний зоб
ЖК РБП — жирова клітковина ретробульбарного простору
ІЛ — інтерлейкін
МРТ — магнітно-резонансна томографія
МФК — мофетилмікофенілат
рТТГ — рецептори тиреотропного гормону
ТЕ — тиреоїдектомія
УЗД — ультразвукове дослідження
ФНП — фактор некрозу пухлин
ЩЗ — щитоподібна залоза

Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment

H.M. Terekhova, Yu.V. Buldygina, T.V. Fedko, V.M. Klochkova, L.S. Strafun, Z.G. Lysova, I.I. Savosko, H.A. Zamotayeva, Ye.A. Shelkovoy

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The material of many years of research on some aspects of pathogenesis, clinical course, treatment, features of long-term observation of patients with autoimmune ophthalmopathy is summarizes and analyzes in the article. Autoimmune ophthalmopathy (AO) is an autoimmune disease characterized by complex damage of orbital tissues and is accompanied by changes in the functioning of the organ of vision. The pathogenesis of AO is closely related to

autoimmune thyroid diseases (ATDs): in 90% of cases, autoimmune ophthalmopathy is combined with diffuse toxic goiter (DTG), and in only 10% with Hashimoto's thyroiditis, but it can occur independently of the thyroid pathology. According to various sources, AO occurs with a frequency of 5 to 20 % of all cases of DTG. Women are ill 4 times more often than men, mostly between the ages of 40 and 60. Cytokines are actively involved in the development of autoimmune ophthalmopathy in DTG. For example, overexpression of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF), which increases several times in the active stage of AO, was detected. However, questions regarding the specificity of cytokines in AO remain debatable, the pathogenesis of AO, the effectiveness of various methods of treatment of this disease are still insufficiently studied. Selenium and vitamin D₃ are involved in the development of autoimmune diseases, the question of the role of changes in the level of selenium and vitamin D₃ in the blood of patients with AO and their participation in the pathogenesis of changes in the orbital tissues has not been fully elucidated. An urgent problem is the study of the results for AO treatment in DTG and the creation of the latest schemes for prevention and treatment. **The aim** – based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and evaluation of long-term results, to optimize the treatment of DTG with AO. **The object of the study:** long-term results of treatment of the patients with diffuse toxic goiter and AO, processes of AO treatment. **Material and methods:** questioning, clinical, MRI, ultrasound of the orbits, hormonal, enzyme immunoassay, biochemical. **Results.** Examination of patients with DTG and AO was carried out. Determination of the functional state of the thyroid gland (TG) showed that euthyroidism occurred in 65% of patients, hyperthyroidism — in 18%, and subclinical hyperthyroidism — in 17%, the rate of stimulating antibodies to the TSH receptor probably exceeded normal values. The level of pro-inflammatory cytokines — IL-1 β significantly ($p < 0.05$) increased in patients with DTG compared to the control group of healthy individuals. In patients with an active stage of AO, the IL-1 β concentration significantly ($p < 0.05$) exceeded this indicator in the group of patients without AO, which may indicate the specificity of this cytokine as a marker of the activity of the inflammatory autoimmune process in the orbital tissue. Most of patients with AO had stage III-IV AO according to NOSPECS and were active according to CAS — 5.2 points (active form of AO). Ultrasound of the orbits revealed that in all patients the structure of the eye muscles was hypoechoic and there was an increase in the level of tumor necrosis factor. When comparing the size of the orbital muscles according to ultrasound and MRI, significant differences were revealed, the thickness of the internal, external, superior and inferior rectus muscles, both of the right and left orbits, were probably greater according to MRI compared to ultrasound ($p < 0.05$). After surgical treatment of DTG with AO, the level of antibodies to TSH receptor and TNF- α probably decreases already after 6 months, and they reached the minimum level after 24 months. In 14.3% of patients, the clinical manifestations of ophthalmopathy significantly

decrease, which was manifested in the disappearance of spontaneous retrobulbar pain, periorbital edema, conjunctival hyperemia and chemosis. Patients with an active progressive course of autoimmune ophthalmopathy against the background of diffuse toxic goiter were treated with the mofetil mycophenylate. A clear positive effect was obtained regarding the reduction in manifestations of AO activity according to the CAS scale, the treatment led to a decrease in the level of antibodies to TSH receptor and the level of C-reactive protein. **Conclusions.** A modern algorithm for the diagnosis and treatment of diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy has been developed, improved and tested, which will allow a personalized approach to planning programs for monitoring and treating patients.

Keywords: autoimmune ophthalmopathy, thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, interleukin-1 β , interleukin-10, diffuse toxic goiter, treatment, prevention.

Для цитування: Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ, Замотаєва ГА, Шовковий ЄА. Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імуннологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування. Ендокринологія. 2023;28(2):151-166. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151.

Адреса для листування: Терехова Галина Миколаївна, thyroid@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000000292192737; Федько Тетяна Володимирівна, завідувачка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Ключкова Вікторія Миколаївна, науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3153-2144; Страфун Леся Сергіївна, молодший науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Лисова Зоя Григорівна, лікар-ендокринолог відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-3049-661X; Савосько Іван Іванович, лікар-ендокринолог відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0746-4241; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Шовковий Євген Анатолійович, лікар ультразвукової діагностики відділення функціональної діагностики, ORCID: 0000-0001-7839-8868.

Особистий внесок: Терехова Г.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Булдігіна Ю.В. — написання, редагування статті; Федько Т.В. — збір даних літератури, аналіз та інтерпретація; Ключкова В.М. — вивчення літератури за темою, аналіз та обробка матеріалу; Страфун Л.С. — проведення досліджень, формування досліджуваних груп, аналіз результатів; Лисова З.Г. — проведення досліджень, аналіз результатів; Савосько І.І. — проведення досліджень, аналіз результатів; Замотаєва Г.А. — проведення досліджень, аналіз результатів

Прикладні дослідження

досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Шовковий Є.А. — проведення ультразвукових досліджень щитоподібної залози, тканин орбіт, здійснення пункційної біопсії вузликів, аналіз отриманих результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100642).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 20.02.2023 р.; перероблена 22.03.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Terekhova HM, Buldyhina YuV, Fedko TV, Klochkova VM, Strafun LS, Lysova ZG, Savosko II, Zamotayeva HA, Shelkovoy YeA. Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(2):151-166. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151.

Correspondence address: Terekhova Halyna Mykolayivna, thyroid@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Terekhova Halyna Mykolayivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Buldyhina Yuliya Valeriivna, Cand. Sci (Medicine), senior of science collaborator, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000000292192737; Fedko Tetiana Volodymyrivna, Head of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Klochkova Viktoriya Mykolayivna,

Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3153-2144; Strafun Lesya Serhiyivna, Junior Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Lysova Zoya Hryhorivna, Endocrinologist of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-3049-661X; Savosko Ivan Ivanovych, Endocrinologist of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0746-4241; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Ultrasound Specialist of the Department of Functional Diagnostics, ORCID: 0000-0001-7839-8868.

Personal contribution: Terekhova H.M. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article; Buldyhina Yu.V. — writing, editing an article; Fedko T.V. — collection of literature data, analysis and interpretation; Klochkova V.M. — study of the literature on the topic, analysis and processing of the material; Strafun L.S. — conducting research, formation of research groups, analysis of results; Lysova Z.G. — conducting research, analysis of results; Savosko I.I. — conducting research, analysis of results; Zamotayeva H.A. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Shelkovoy Ye.A. — conducting ultrasound examinations of the thyroid gland, tissues of the orbits, performing a puncture biopsy of focal formations, analysis of the obtained results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100642).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received February 20, 2023; revised March 22, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.