

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БУЛДИГІНА ЮЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА


**ДИСЕРТАЦІЯ
ХВОРОБА ГРЕЙВСА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ, КЛІНІКО-
МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУННІ ЧИННИКИ, ОПТИМІЗАЦІЯ
АЛГОРИТМІВ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ**

Спеціальність «ендокринологія» – 14.01.14

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Булдигіна Ю.В.

Науковий консультант **Тронько Микола Дмитрович**,
доктор медичних наук, професор, академік НАМН,
член-кореспондент НАН України

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Булдигіна Ю.В. Хвороба Грейвса: патогенетичні аспекти захворювання і механізми розвитку ускладнень, персоналізація діагностики та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія (222 – медицина). – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2022.

Наукова установа, в якій здійснювалася підготовка: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Наукова установа, у спеціалізованій вченій раді якої відбудеться захист: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню етіологічних чинників захворювання, особливостей клінічного перебігу хвороби Грейвса та чинників розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії, розробці науково обґрунтованих критеріїв їх діагностики та оптимізації алгоритмів лікування на підставі вивчення клінічних, гормональних, імунологічних і метаболічних показників.

Актуальність даного дослідження обумовлена зростаючою кількістю автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), до яких відносять хворобу Грейвса (ХГ), і низкою невирішених питань діагностики й лікування цього захворювання та його ускладнень. До таких питань належать виконання своєчасної комплексної діагностики, створення персоналізованих алгоритмів лікування на підставі клініко-імунологічних та метаболічних показників і розумінні прогностичних чинників розвитку та рецидивування ХГ й тиреоїд-асоційованої орбітопатії (ТАО). Вирішення цих проблем дозволить попередити розвиток більшої частини інвалідизуючих ускладнень

хвороби Грейвса, поліпшити якість життя і працездатність пацієнтів, а також зменшити кошторис на лікування.

За період з 2010 по 2019 роки в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» перебували на лікуванні 1854 пацієнта з ХГ, що становило 72,99 % від усіх випадків гіпертиреозу. В нашому дослідженні було отримано результати клінічних, лабораторних, інструментальних, цитологічних, імуноцитохімічних і гістологічних методів обстеження пацієнтів із ХГ.

Вивчено морфологічний стан ЩЗ за ХГ та вперше проаналізовано частоту й характер доброякісних і злоякісних новоутворень при цій патології. Встановлено, що при ХГ дифузно збільшену залозу (дифузний зоб) діагностували у 53,33 % хворих, зоб був відсутнім у 5,20 %, а у 41,47 % мав місце вузловий (15,99 %) або багатовузловий зоб (25,48 %).

Рак щитоподібної залози діагностовано у 10,52 % хворих, у структурі якого папілярна карцинома становила 92,82 %, фолікулярна карцинома – 4,61 %, медулярна карцинома – 2,56 %.

З'ясовано, що при ХГ передопераційна верифікація злоякісних новоутворень ЩЗ ускладнена. Порівняння результативності цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ у пацієнтів з ХГ з групою пацієнтів без ХГ встановило, що у пацієнтів без ХГ карциноми вдалося виявити статистично ймовірно частіше, ніж за її наявності. Тобто, наявність ХГ значно ускладнює цитологічну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів у 5 разів, а результативність виявлення карцином зменшує в 1,7 разу. Цитологічне дослідження дозволило встановити атипію неясного генезу в 6,09 % випадків, фолікулярну неоплазію – у 8,54 % випадків, підозру на малігнізацію – у 15,85 % випадків і підтвердило папілярну та медулярну карциному в 34,15 % випадків від усіх виконаних цитологічних досліджень. Цитологічний діагноз «медулярна карцинома» був встановлений завдяки виразній позитивній реакції епітелію з антитілами до кальцитоніну. При перерахунку кількості

остаточно гістологічно підтверджених папілярних (26 випадків – 13,33 %) і медулярних (2 випадки – 1,03 %) карцином на загальну кількість обстежених хворих (195 пацієнтів), відсоток позитивних цитологічних результатів становив лише 14,36 %. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що за хвороби Грейвса з вузловими утвореннями доцільно виконувати більшу кількість пункцій різних ділянок вузла більшої кількості вузлів, навіть за відсутності ехографічних ознак малігнізації.

Встановлено, що за хвороби Грейвса частота випадково виявлених папілярних тиреоїдних карцином на тлі дифузного зоба, серед встановлених за остаточним патологічним діагнозом карцином ЩЗ, становила 24,1 %. Виявлені випадкові папілярні тиреоїдні карциноми не перевищували за розміром 10 мм, тобто являлися мікрокарциномами. Виявлено, що такі мікрокарциноми характеризувалися подібною будовою і мінімальними інвазійними властивостями. В жодному післяопераційному випадку не зафіксовано локальних або регіонарних рецидивів карциноми, незалежно від того, отримували чи ні пацієнти лікування радіоїодом, що ставить під сумнів доцільність використання радіоїодтерапії за наявності випадкової папілярної мікрокарциноми на тлі дифузного зоба при хворобі Грейвса.

Згідно з поставленими завданнями дослідження, вивчали динаміку змін функціонального стану ЩЗ та титрів антитиреоїдних антитіл у 310 хворих з хворобою Грейвса в процесі тривалої антитиреоїдної терапії. Порівнювали показники хворих зі стійкою ремісією і частими рецидивами тиреотоксикозу (через 12 місяців після безперервного лікування).

З'ясовано, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання спостерігали вірогідно більші розміри зоба ($p < 0,05$), ніж у хворих зі стійкою ремісією.

Рівні концентрації антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання на початку лікування вірогідно перевищували рівень аналогічних антитіл у пацієнтів з ремісією ($24,27 \pm 2,86$ МО/л проти $17,22 \pm 3,37$ МО/л, $p < 0,05$). Через 6 міс. після

початку лікування антитиреоїдними препаратами титри АТ рТТГ знижувалися як у пацієнтів з ремісією, так і в пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, проте у пацієнтів з рецидивами вони були значно вищими ($12,28 \pm 3,57$ МО/л проти $4,13 \pm 1,05$ МО/л, $p < 0,05$). Титри антитіл до тиреопероксидази (АТПО) очікувано не відрізнялися в обох групах і не змінювалися в процесі тиреостатичної терапії. На основі отриманих результатів вдосконалено алгоритм лікування хвороби Грейвса: значення АТ рТТГ на рівні $4,13 \pm 1,05$ МО/л (або менше) через 12 міс. після медикаментозного лікування хвороби Грейвса можуть бути маркерами прогнозування імунологічної ремісії і, в такому випадку, можливо продовжувати підтримуючу антитиреоїдну терапію або планувати її припинення. Значення АТ рТТГ на рівні $17,22 \pm 3,37$ МО/л (або більше) вказує на відсутність імунологічної ремісії та високу ймовірність розвитку рецидиву захворювання, що вказує на необхідність планування радикального лікування пацієнтів для запобігання ускладнень хвороби Грейвса.

Відповідно до основних завдань дослідження виконано порівняльний аналіз рівнів АТПО та АТ рТТГ в різні терміни після хірургічного лікування хвороби Грейвса. Досліджували динаміку зниження рівнів АТПО та АТ рТТГ через 6, 12 та 36 місяців (3 роки) після хірургічного втручання. Встановлено, що рівень антитиреоїдних антитіл зменшується поступово та досягає рівня здорових осіб тільки через 36 місяців після тиреоїдектомії.

Дослідження функціонального стану ЩЗ та рівнів антитиреоїдних антитіл у хворих з післяопераційним рецидивом ХГ дозволило встановити, що тривале консервативне лікування цих хворих призводило до очікуваного зниження рівнів тиреоїдних гормонів і підвищення рівня ТТГ, але не впливало на рівні АТПО та АТ рТТГ. Стійке підвищення рівня АТ рТТГ впродовж тривалого лікування післяопераційного рецидиву хвороби Грейвса може вказувати на унеможливлення досягнення імунологічної ремісії захворювання і, як наслідок, безперспективність консервативної терапії.

Нами було встановлено, що за ХГ вірогідно збільшується кількість прозапальних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1 β та зменшується рівень протизапальних цитокінів – ІЛ-10. У пацієнтів із ХГ середній рівень ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) перевищував рівень у контрольній групі здорових осіб. У хворих з активною стадією ТАО рівень ІЛ-1 β в 4 рази перевищував показник осіб у групі без ТАО, що свідчить про специфічність ІЛ-1 β , як маркера активності запального автоімунного процесу в параорбітальних тканинах. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 була вірогідно ($p < 0,05$) зниженою в усіх пацієнтів з ХГ, водночас не відмічено статистично вірогідної різниці між групами пацієнтів з ТАО і без неї.

Вперше продемонстровано, що за ХГ доцільним є визначення рівня селену (Se) в кожному конкретному клінічному випадку, оскільки виражений селенодефіцит виявлено у 72,58 % пацієнтів з ХГ. При порівнянні рівнів концентрації Se між групами пацієнтів з ТАО і без неї, не отримано статистично вірогідної різниці.

Спостереження за підвищенням концентрації Se при призначенні селеновмісних препаратів (в дозі 200 мкг/добу) дозволило встановити, що через 3 місяці після початку лікування рівень Se вірогідно збільшується ($p < 0,05$), але не досягає нижньої межі референтних значень для здорових осіб (медіана – 58,5 мкг/л). При контролі цього показника через 6 місяців, зафіксовано його вірогідне ($p < 0,05$) зростання до нормальних значень (медіана – 78 мкг/л). Зроблено висновок, що рівень Se нормалізується тільки через 6 місяців після початку регулярного прийому селеновмісних препаратів. Вивчено кореляційні зв'язки між рівнями Se та АТ рТТГ в процесі терапії селеновмісними препаратами. Встановлено, що нормалізація рівня Se в крові пацієнтів з хворобою Грейвса не корелює зі змінами рівнів АТ рТТГ. Отримані дані не підтверджують результати окремих досліджень, в яких автори спостерігали зворотний кореляційний зв'язок між рівнями Se в сироватці крові та АТ рТТГ.

Вперше визначено вміст вітаміну D (25(OH)D) у пацієнтів з хворобою Грейвса. Встановлено, що у 91,78 % хворих рівень концентрації вітаміну D є нижчим ніж оптимальний, водночас дефіцит вітаміну D спостерігався у 67,61 %, а недостатність – у 24,17 % хворих. Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями 25(OH)D₃ та АТ рТТГ у хворих, які отримували препарати вітаміну D, дозволило встановити вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками ($r = -0,19$; $p < 0,05$) в групі пацієнтів з активною стадією ТАО. Таким чином, дефіцит вітаміну D можна вважати окремим етіологічним чинником розвитку ТАО за хвороби Грейвса. Нормалізація його рівня, за рахунок додавання препаратів вітаміну D до комплексної терапії ХГ сприяє зниженню рівня АТ рТТГ, що дозволяє пришвидшити стан імунологічної ремісії.

Вивчено особливості клінічного перебігу ТАО за хвороби Грейвса та встановлено, що ТАО спостерігалась у 409 осіб і становила 22,06 % від загальної кількості хворих (1854 особи). В найбільшому відсотку випадків (67,97 %) діагноз ТАО був одночасно з діагнозом «хвороба Грейвса», в 14,18 % випадків – протягом року після її виявлення, у 13,94 % випадків – через 2 роки і більше. Отримано дані, що з віком зростає ймовірність тяжкого клінічного перебігу ТАО, тому лікування пацієнтів старшого віку має здійснюватися більш прецизійно з більшою частотою контрольних обстежень у процесі медикаментозної терапії.

Здійснено порівняння ефективності методів інструментальної діагностики ТАО, яке дозволило встановити, що УЗД орбіт є інформативним методом для оцінки об'єму жирової клітковини ретробульбарного простору, а саме виявлення в ньому фіброзу чи набряку у 100 % пацієнтів. Але УЗД орбіт не є достатньо інформативним методом для визначення патологічних змін прямих м'язів орбіт, особливо при активній стадії ТАО. В таких випадках доцільно використовувати магнітно-резонансну томографію, яку необхідно включати до плану обстеження пацієнтів з ХГ та ТАО, оскільки цей метод має високу діагностичну точність.

Доведено, що за відсутності імунологічної ремісії через 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії, пацієнтам з ТАО доцільно виконувати хірургічне лікування ХГ з подальшою медикаментозною терапією ТАО. Встановлено, що після хірургічного лікування хвороби Грейвса з ТАО рівень концентрації АТ рТТГ вірогідно ($p < 0,05$) зменшується через 6 місяців після тиреоїдектомії і досягає мінімального рівня через 36 місяців. У 14,3 % хворих після тиреоїдектомії спонтанно покращується клінічний перебіг орбітопатії, що проявляється у зникненні ретробульбарного болю, периорбітального набряку, гіперемії кон'юнктиви та хемозу. Доведено, що медикаментозне лікування ТАО було ефективнішим у хворих після тиреоїдектомії. В цій групі хворих зафіксовано вірогідні зміни клінічних показників, а саме зменшення екзофтальму, зникнення лагофтальму, покращення рухливості очей, зникнення диплопії та хемозу. Зміни клінічної симптоматики прямо корелювали з вірогідним зменшенням концентрації АТ рТТГ.

Встановлено, що починати пульс-терапію глюкокортикоїдами доцільно через 6 місяців після тиреоїдектомії, коли досягається стан еутиреозу на тлі замісної терапії левотироксином і відбувається вірогідне зменшення титрів АТ рТТГ.

Здійснено порівняння ефективності різних медикаментозних схем лікування ТАО: монотерапії глюкокортикоїдами з комплексною терапією (глюкокортикоїди в поєднанні з препаратами вітаміну D). Доведено, що за активної стадії ТАО при хворобі Грейвса, ефективною є комплексна медикаментозна терапія, яка включає пульс-терапію метилпреднізолоном, застосування антитиреоїдних препаратів, у поєднанні з препаратами вітаміну D.

Узагальнення результатів ультразвукових, цитологічних, імуноцитохімічних і гістологічних досліджень дозволили розробити алгоритм передопераційної діагностики вузлових утворень ЩЗ за ХГ.

Отримані результати досліджень дозволили створити математичну модель прогнозування активації автоімунних процесів в орбітах. В результаті проведення множинної логістичної регресії запропоновано формулу розрахунку ймовірності розвитку ТАО в залежності від рівня ТТГ, АТ рТТГ, 25(ОН)D, Se. Точність моделі складає 78 %.

На основі узагальнених результатів дослідження розроблено алгоритм персоналізованого лікування ХГ з урахуванням тривалості захворювання, структурно-функціонального стану ЩЗ та імунологічних показників. Згідно з оптимізованим алгоритмом, за певних значень АТ рТТГ, довготривале медикаментозне лікування хвороби Грейвса є безперспективним і загрожує розвитком інвалідизуючих ускладнень. За відсутності імунологічної ремісії після 18 місяців антитиреоїдної терапії рекомендовано застосовувати радикальне лікування хвороби Грейвса (хірургічне втручання або радіоїодтерапію).

Ключові слова: щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, тиреоїд-асоційована орбітопатія, антитіла до рецептору ТТГ, селенодефіцит, вітамін D, інтерлейкіни.

ANNOTATION

Buldygina Yu. V. Graves' disease: pathogenetic aspects of the disease and mechanisms for the development of complications, personalization of diagnosis and treatment. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The dissertation for obtaining a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences on a specialty 14.01.14 – Endocrinology (222 – medicine). – SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2022.

Scientific institution where the dissertation work was being prepared is SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine».

Scientific institution in the specialized academic council of which the defense will take place is SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2022.

The dissertation is devoted to the complex study of etiological factors of disease, features of the clinical course of Graves' disease and factors for development of thyroid-associated autoimmune orbitopathy, scientifically substantiated criteria for their diagnosis and optimization of treatment algorithms based on the study of clinical, hormonal, immunological and metabolic parameters.

The relevance of this study is caused by the growing number of autoimmune diseases of the thyroid gland, which include Graves' disease and a number of unresolved issues in the diagnosis and treatment of this disease and its complications. Such issues include timely comprehensive diagnostics, creation of personalized treatment algorithms based on clinical, immunological and metabolic parameters and understanding of prognostic factors for the development and recurrence of Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy (TAO). Solving

of these problems will prevent the development of most debilitating complications of Graves' disease, improve the quality of life and work ability of patients, as well as reduce the cost of treatment.

In the period from 2010 to 2019 there were treated 1854 patients with Graves' disease, which accounted for 72.99% of all cases of hyperthyroidism in the clinic of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The results of clinical, laboratory, instrumental, cytological, immunocytochemical and histological examinations of patients with Graves' disease were used in our study.

The morphological state of the thyroid gland in Graves' disease was studied and the frequency and nature of malignant neoplasms in this pathology were analyzed for the first time. It was found that in Graves' disease diffusely enlarged gland (diffuse goiter) was observed in 53.33% of patients, goiter was absent in 5.20%, and 41.47% had nodular (15.99%) or multinodular goiter (25.48%). Thyroid cancer was diagnosed in 10.52% of patients, in the structure of which papillary carcinoma amounted to 92.82%, follicular carcinoma – 4.61%, medullary carcinoma – 2.56%.

It was demonstrated that the verification of malignant neoplasms of the thyroid gland was complicated in Graves' disease. Comparison of the effectiveness of cytological diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland in patients with GD and those without GD showed that in patients without GD, carcinomas were detected statistically more often than in patients with it. In this case, a false-negative result was obtained in GD statistically significantly more often than in its absence. That is, the presence of Graves' disease significantly complicates the cytological diagnosis of thyroid cancer, increasing the number of false-negative results by 5 times, and reduces the effectiveness of cancer detection by 1.7 times. Cytological examination revealed atypia of unclear genesis in 6.09% of cases, follicular neoplasia in 8.54% of cases, suspected malignancy in 15.85% of cases and confirmed papillary and medullary carcinomas in 34.15% of all cytological studies.

The cytological diagnosis of «medullary carcinoma» was established due to a clear positive reaction of the epithelium with antibodies to calcitonin. When recalculating the number of finally confirmed papillary (26 cases – 13.33%) and medullary (2 cases – 1.03%) carcinomas for the total number of examined patients (195 people), the percentage of positive results amounted only to 14.36%. Based on the results obtained, it was concluded that in Graves' disease with nodular formations, it is advisable to carry out a greater number of punctures of different parts of the node and a greater number of nodes, even in the absence of signs of malignancy.

It was established that in Graves' disease the frequency of incidental papillary thyroid carcinomas against the background of diffuse goiter, among those diagnosed with the final pathological diagnosis of thyroid carcinoma, was 24.1%. The detected incidental papillary thyroid carcinomas did not exceed 10 mm in size, that is, they were microcarcinomas. It was revealed that such microcarcinomas were characterized by a similar structure and minimal invasive properties. No postoperative cases of local or regional cancer recurrence have been reported, regardless of whether or not patients have received radioiodine treatment, which calls into question the feasibility of using radioiodine therapy for incidental papillary microcarcinoma against the background of diffuse goiter in Graves' disease.

According to the objectives of the study, we studied the dynamics of changes in the structural and functional state of the thyroid gland and titers of antithyroid antibodies in 310 patients with Graves' disease during long-term antithyroid drug therapy. The indicators of patients with stable remission and frequent relapses of thyrotoxicosis (after 12 months of continuous treatment) were compared.

It was found that in patients with a relapsing course of the disease, significantly larger goiter sizes ($p < 0.05$) were observed comparing to patients with stable remission.

The levels of TRAb concentration in patients with relapsing course of the disease at the beginning of treatment significantly exceeded the level of similar antibodies in patients with remission (24.27 ± 2.86 IU/L vs. 17.22 ± 3.37 IU/L, $p < 0.05$). In 6 months after the beginning of treatment with antithyroid drugs, titres of TRAb decreased both in patients with remission and in patients with a relapsing course of the disease, however, in patients with relapses, they were significantly higher (12.28 ± 3.57 IU/L, 05 IU/L, $p < 0.05$). As expected, ATPO titers did not differ in both groups and did not change during thyrostatic therapy. Based on the results obtained, the treatment algorithm of Graves' disease was improved: the TRAb value at the level of 4.13 ± 1.05 IU / L (or less) after 12 months of antithyroid drug Medical treatment of Graves' disease may be markers for predicting the immunological remission and, in this case, it is possible to continue maintenance of antithyroid drug therapy or plan to discontinue it. TRAb value at the level of 17.22 ± 3.37 IU / L (or more) indicates the absence of immunological remission and a high probability of developing a recurrence of disease, indicating the need to plan radical treatment of patients to prevent complications of Graves' disease.

According to the main objectives of the study, a comparative analysis of the ATPO and TRAb levels was carried out at different times after surgical treatment of Graves' disease. The dynamics of the decrease in ATPO and TRAb levels 6 months, 12 months and 3 years after surgery were studied. It was found that the level of antithyroid antibodies decreases gradually and reaches the level of healthy individuals only 36 months after thyroidectomy.

The study of the functional state of the thyroid gland and the levels of antithyroid antibodies in patients with postoperative relapse of Graves' disease made it possible to establish that long-term conservative treatment of these patients led to the expected decrease in thyroid hormone levels and an increase in TSH levels and did not affect ATPO and TRAb levels. Persistently elevated TRAb levels during long-term treatment of postoperative relapse of Graves' disease may

indicate the impossibility of achieving the immunological remission of disease and, as a result, futility of conservative therapy.

We found that in Graves' disease, the amount of pro-inflammatory cytokines, IL-1 β , was significantly increase and the level of anti-inflammatory cytokines, IL-10, decreased. In patients with Graves' disease, the average level of IL-1 β significantly ($p<0.05$) exceeded the level of healthy individuals in the control group. In patients with the active stage of TAO, the level of IL-1 β was 4 times higher than in those without TAO, which indicates the specificity of IL-1 β as a marker of the activity of the inflammatory autoimmune process in paraorbital tissues. The concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 was significantly ($p<0.05$) reduced in all patients with Graves' disease, while there was no statistically significant difference between the groups of patients with and without TAO.

It was demonstrated for the first time that in Graves' disease it is advisable to determine the Se level in each specific clinical case, since pronounced selenium deficiency was detected in 72.58% of patients with Graves' disease. When comparing the levels of Se concentration between groups of patients with and without TAO, no statistically significant difference was obtained.

Observation of an increase in the Se concentration when prescribing selenium-containing drugs (at a dose of 200 μg per day) made it possible to establish that after 3 months of treatment, the Se level significantly increases ($p<0.05$), but does not reach the lower limit of the reference values for healthy individuals (median – 58.5 $\mu\text{g/l}$). When this indicator was monitored after 6 months, its significant ($p<0.05$) increase to normal values was recorded (median – 78 $\mu\text{g/l}$). It was concluded that the Se level returned to normal only after 6 months of regular intake of selenium-containing drugs. Correlations between Se levels and TRAb levels during therapy with selenium-containing drugs were studied. It was revealed that the normalization of Se levels in the blood of patients with Graves' disease does not correlate with changes in TRAb levels. The data obtained do not

confirm the results of separate studies in which the authors observed an inverse correlation between the levels of Se in the blood serum and TRAbs.

The content of vitamin D (25(OH)D₃) was determined in patients with Graves' disease for the first time. It was found that in 91.78% of patients the level of vitamin D concentration was below the optimal level, while vitamin D deficiency was observed in 67.61%, and insufficiency – in 24.17% of patients. The study of correlations between the levels of 25(OH)D₃ and TRAbs in patients treated with vitamin D preparations made it possible to establish a significantly negative correlation between the studied parameters ($r = -0.19$; $p < 0.05$) in the group of patients with the active stage of TAO in Graves' disease were studied and it was found that AO was observed in 409 people, which accounted for 21.94% of the total number of patients (1854 people). In the largest percentage of cases (67.97 %), the diagnosis of TAO was made simultaneously with the diagnosis of Graves' disease, in 14.18% of cases – within a year after its discovery, and in 13.94% of cases – after 2 years or more. Data have been obtained that with age the likelihood of a severe clinical course of TAO increases, so the treatment of older patients should be carried out more precisely with a greater frequency of control examinations during drug therapy.

A comparison of the effectiveness of methods for instrumental diagnostics of TAO, which made it possible to establish that ultrasound of the orbits is an informative method for assessing the volume of adipose tissue in the retro-bulbar space, detecting fibrosis or edema in 100% of patients was carried out. But ultrasound of the orbits is an insufficiently informative method for determining the pathological changes in the rectus muscles of the orbits, especially in the active stage of TAO. In such cases, it is advisable to use magnetic resonance tomography, which must be included in the examination plan of patients with Graves' disease and AO, since this method has a high diagnostic accuracy.

It has been proven that in the absence of immunological remission 12 months after the start of antithyroid therapy, surgical treatment of Graves' disease followed by drug treatment of TAO should be advisable for patients with TAO. It

was found that after surgical treatment of Graves' disease with TAO, the level of TRAb concentration significantly ($p < 0.05$) decreases in 6 months after thyroidectomy and reaches a minimum level after 36 months. In 14.3% of patients after thyroidectomy, the clinical course of ophthalmopathy spontaneously improves, which is manifested by the disappearance of retrobulbar pain, periorbital edema, conjunctival hyperemia and chemosis. It has been proven that drug treatment of TAO was more effective in patients who underwent thyroidectomy. In this group of patients, significant changes in clinical parameters were recorded, namely a reduction of exophthalmos, the disappearance of lagophthalmos, an improvement of eye mobility, the disappearance of diplopia and chemosis. Changes in clinical symptoms were directly correlated with a significant decrease in TRAb concentration.

It has been established that it is advisable to start pulse therapy with glucocorticoids 6 months after thyroidectomy, when the state of euthyroidism is achieved against the background of levothyroxine replacement therapy and there is a significant decrease in TRAb titers.

The effectiveness of various drug regimens for TAO treatment was compared: glucocorticoid monotherapy with complex therapy (glucocorticoids in combination with vitamin D preparations). It has been proven that in the active stage of AO in Graves' disease, complex drug therapy, which includes the use of antithyroid drugs, methylprednisolone pulse therapy in combination with vitamin D preparations, was effective.

Generalization of the results of ultrasound, cytological and histological studies allowed us to develop an algorithm for preoperative diagnosis of thyroid nodules in Graves' disease.

The obtained research results made it possible to create a mathematical model for predicting the activation of autoimmune processes in the orbits. As a result of multiple logistic regression, a formula for calculating the probability of developing TAO depending on the level of TSH, TRAbs, 25(OH)D, Se was proposed. The accuracy of the model is 78%.

Based on the generalized results of the study, an algorithm for personalized treatment of Graves' disease was developed, taking into account the duration of the disease, the structural and functional state of the thyroid gland, and immunological parameters. According to the optimized algorithm, at certain values of TRAbs, long-term drug treatment of Graves' disease is unpromising and threatens to the development of disabling complications. In the absence of immunological remission after 18 months of antithyroid therapy, radical treatment of Graves' disease (surgical or radioiodine therapy) is recommended.

Keywords: thyroid gland, Graves' disease, thyroid-associated orbitopathy, antibodies to the TSH receptor, selenium deficiency, vitamin D, interleukins.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці (фахові видання), в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Олійник ВА, Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ. Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в процесі тиреостатичної терапії. Ендокринологія. 2013;18(4):5–10. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*

2. Тронько МД, Шляхтич СЛ, Булдигіна ЮВ, Бережна ІЮ, Антонів ВР. Аналіз результатів ультразвукових, цитологічних та морфологічних досліджень у хворих на дифузний токсичний зоб. Лікарська справа. 2015; 3-4:115–120. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

3. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ. Динаміка гормональних та імунологічних показників у процесі консервативного лікування хворих на дифузний токсичний зоб. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;6(70):35–40. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, збір даних та їх аналіз, клінічна інтерпретація, підготовка статті до друку).*

4. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2017; 22(2):108–114. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні*

результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).

5. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ. Характеристика окремих імунологічних показників у хворих з післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):97–100. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Лисова ЗГ. Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2018;23(2):141–146. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

7. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Офтальмологічний журнал. 2019;2:50–54. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

8. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Федько ТВ, Ключкова В М, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2019;6:49–55. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку).*

9. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ОС, Шляхтич СЛ, Раков ОВ. Білі плями у питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних

препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):42–51. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

10. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією. Ендокринологія. 2020;25(1): 5 –10. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

11. Булдигіна ЮВ. Чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан щитоподібної залози при цій нозології. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):46–52. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*

12. Булдигіна ЮВ, Зелінська ГВ, Шляхтич СЛ, Тарашенко ЮМ. Ультразвукові та цитологічні характеристики вогнищевих утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса. Ендокринологія. 2020; 25(2):101–109. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

13. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шелковий ЄА, Федько ТВ. Ультразвукові характеристики орбіт у хворих з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2020;4:8–13. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

14. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку ЩЗ при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:26–32. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

15. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько П, Лисова ЗГ. Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ та їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(5):9–14. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

16. Зурнаджи ЛЮ, Булдігіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження пацієнтів. Ендокринологія. 2020; 25(3):207–214. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

17. Булдігіна ЮВ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Степура НМ, Клочкова ВМ, Федько ТВ. Роль цитокінів – інтерлейкінів 1- β та 10 у розвитку ендокринної офтальмопатії при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2021; 4 (501):48–52. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, підготовка статті до друку).*

18. Булдігіна ЮВ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Шляхтич СЛ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):34–45. *(Особистий внесок – вивчення*

літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).

19. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. *Ендокринологія*. 2021;26(4):409–419. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

20. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Савосько П, Лисова ЗГ, Шляхтич СЛ. Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса. *Офтальмологічний журнал*. 2022; 1(504):51-57. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

21. Buldygina Yu.V., Zelinskaya A.V., Zurnadzhy L.Yu., Tarashenko Yu.M., Shlyakhtych S.L., Tronko M.D. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' diseases. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022;18(4):15–20. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, дизайн дослідження, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Паньків ВІ. Коментарі до клінічних рекомендацій 2018 року Європейської тиреоїдної асоціації щодо аміодарон-асоційованої дисфункції щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(3):258-269. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, підготовка статті до друку).*

23. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: видавничий дім Медкнига; 2020. 368 с.

24. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТВ, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, Шляхтич СЛ. Удосконалення лікування ендокринної офтальмопатії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2016; № 167.

25. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС, Лисова ЗГ, Савосько П. Схема призначення препаратів селену при лікування хвороби Грейвса з аутоімунною офтальмопатією. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2018; № 264.

26. Булдыгіна ЮВ, Раков ОВ. Влияние тиреостатической терапии на уровень стимулирующих антител к рецептору ТТГ у больных с диффузным токсическим зобом. Матеріали VII з'їзду ендокринологів України, Київ, 15-18 травня 2007 р. (До 100-річчя від дня народження В.П. Комісаренка). Ендокринологія. 2007; 12 (додаток), с. 25. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, оформлення тез до друку).*

27. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Раков ОВ. Аутоімунна офтальмопатія у хворих на дифузний токсичний зоб: діагностика, лікування. Тези VIII з'їзду асоціації ендокринологів України, Київ, 20-22 жовтня 2014 р. Ендокринологія. 2014;19(4): с. 329-330. *(Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка та узагальнення результатів обстеження, підготовка тез до друку).*

28. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з офтальмопатією. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія. Додаток 1. 2018; 23(1): с. 36-37. *(Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз і статистична обробка отриманих даних, оформлення тез).*

29. Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, Щупачинська ЛО. До питань хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія. Додаток 1. 2018; 23(1): с. 44. *(Особистий внесок – аналіз та статистична обробка отриманих даних, оформлення тез).*

30. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ. Селенодефіцит у пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів. Харків, 19-22 листопада 2019 р. Проблеми ендокринної патології. 2019 (спеціальний випуск); с. 64. *(Особистий внесок – розробка плану досліджень, аналіз отриманих даних, статистична обробка та узагальнення результатів обстеження, підготовка тез до друку).*

31. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТА, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування ендокринної офтальмопатії. Патент України № 88757. 2014 березень 25.

32. Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Патент України №115686. 2017 квітень 25. *(Особистий внесок – аналіз баз даних обстежуваних пацієнтів).*

33. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТА, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування аутоімунної офтальмопатії. Патент України №117670. 2017 липень 10. *(Особистий внесок – ключова участь у зборі даних, статистичному аналізі отриманих даних).*

34. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Редько ТВ, Клочко ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та

обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник.
Спосіб комбінованого лікування автоімунної офтальмопатії
глюкокортикоїдами в поєднанні з препаратами вітаміну Д. Патент України
№143015. 2020 липень 10. *(Особистий внесок – розробка плану досліджень,
статистичний аналіз отриманих даних).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	29
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ – ТИРЕОЇД-АСОЦІЙОВАНУ ОРБИТОПАТІЮ	45
1.1. Етіологія хвороби Грейвса	45
1.2. Актуальні питання патогенезу хвороби Грейвса	47
1.3. Етіологія та патогенез автоімунної офтальмопатії за хвороби Грейвса	55
1.4. Роль вітаміну D при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози	70
1.5. Роль селену у патогенезі хвороби Грейвса та тиреоїд-асоційованої орбітопатії	80
1.6. Сучасний алгоритм лікування хвороби Грейвса	90
1.6.1. Медикаментозне лікування хвороби Грейвса	90
1.6.2. Радіойодтерапія за хвороби Грейвса	96
1.6.3. Хірургічне лікування хвороби Грейвса	101
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	105
2.1. Дизайн дослідження	105
2.2. Методи обстеження	110
2.3. Методи лікування	120
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	125

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО СТАНУ	
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ХВОРОБИ ГРЕЙВСА	135
4.1. Ультразвукові характеристики щитоподібної залози за хвороби Грейвса	136
4.2. Цитологічні та цитоімунохімічні характеристики вузлових утворень за хвороби Грейвса	139
4.3. Результати гістологічного дослідження щитоподібної залози за хвороби Грейвса	144
4.4. Результати ультразвукових, цитологічних, цитоімунохімічних і гістологічних досліджень раку щитоподібної залози за хвороби Грейвса	146
Висновки до розділу 4	159
 РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА ХВОРОБИ ГРЕЙВСА	 162
5.1. Концентрація антитиреоїдних автоантитіл при маніфестації хвороби Грейвса та в процесі медикаментозного лікування	162
5.2. Динаміка рівнів антитиреоїдних антитіл після хірургічного лікування	167
5.3. Вміст цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у пацієнтів з хворобою Грейвса	171
5.4. Клінічні, гормональні та імунні характеристики хворих з післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса	174
Висновки до розділу 5	179
 РОЗДІЛ 6. ВМІСТ СЕЛЕНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА ТА МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ ЧИ ДЕФІЦИТУ	 182
Висновки до розділу 6	190

РОЗДІЛ 7. ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА ТА МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ ЧИ ДЕФІЦИТУ	193
Висновки до розділу 7	199
РОЗДІЛ 8. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТИРЕОЇД-АСОЦІЙОВАНОЇ ОРБІТОПАТІЇ	202
8.1. Клінічні аспекти тиреоїд-асоційованої орбітопатії за хвороби Грейвса	204
8.2. Оцінка ефективності інструментальних методів дослідження за хвороби Грейвса	212
8.3. Результати медикаментозного лікування хворих з тиреоїд-асоційованою орбітопатією	222
Висновки до розділу 8	237
РОЗДІЛ 9. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЇХ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ	241
9.1. Математична модель прогнозування розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії на тлі хвороби Грейвса	241
9.2. Оптимізація алгоритму лікування хвороби Грейвса та тиреоїд-асоційованої орбітопатії	250
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	256
ВИСНОВКИ	295
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	299
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	302
ДОДАТКИ	354

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗЩЗ	– автоімунні захворювання щитоподібної залози
АПК	– антигенпрезентуючі клітини
АТ	– артеріальний тиск
АТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АТ рТТГ	– антитіла до рецептора ТТГ
ВГТП	– вторинний гіперпаратиреоз
ВКАМ-1	– внутрішньоклітинні адгезивні молекули 1 типу
ВПМ	– верхній прямий м'яз
ВнПМ	– внутрішній прямий м'яз
ВПТК	– випадкова папілярна тиреоїдна карцинома
ГПТ	– гіпопаратиреоз
ВГПТ	– вторинний гіперпаратиреоз
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗПМ	– зовнішній прямий м'яз
ДЗ	– дифузний зоб
ІІ	– інтерлейкін
ТАО	– тиреоїд-асоційована орбітопатія
КТ	– комп'ютерна томографія
ВПТК	– випадкова папілярна тиреоїдна карцинома
МВПТК	– ВПТК за макроскопічним описом
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НПМ	– нижній прямий м'яз
ПК	– папілярна карцинома
ПРТ	– післяопераційний рецидив тиреотоксикозу
ПРХГ	– післяопераційний рецидив хвороби Грейвса
РБК	– ретробульбарна клітковина
РКД	– рандомізовані клінічні дослідження
РЙТ	– радіойодтерапія

САТ	– систолічний артеріальний тиск
СОПТК	– справжня окультна папілярна тиреоїдна карцинома
ТА	– токсична аденома
ТАПБ	– тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія
ТЕ	– тиреоїдектомія
ТСІ	– тиреостимулюючі імуноглобуліни
ТТГ	– тиреотропний гормон гіпофіза
Т3	– трийодтиронін
Т4	– тироксин
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХГ	– хвороба Грейвса
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЩЗ	– щитоподібна залоза
25(ОН)D	– 25 гідроксивітамін D

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасна діагностика та ефективне лікування захворювань щитоподібної залози є пріоритетним питанням системи охорони здоров'я розвинених країн світу. Через важкість перебігу та розвиток інвалідизуючих ускладнень хворобу Грейвса відносять до однієї з найважчих патологій в тиреоїдології. Хвороба Грейвса (дифузний токсичний зоб) є спадковим автоімунним захворюванням, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (тиреоїд-асоційованою орбітопатією, претибіальною мікседемою, акропатією, ураженням серцево-судинної системи та ін.) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Дотепер залишаються невирішеними окремі питання діагностики та лікування ХГ і відсутній стандартизований протокол щодо вибору адекватного лікування цієї інвалідизуючої патології. Саме невирішені питання діагностики та проблемні питання лікування хвороби Грейвса слугували передумовами для нашого дослідження.

Відомо, що ХГ найчастіше зустрічається у людей віком до 40 років, тобто вражає працездатні верстви населення. Наразі, її розглядають як класичне автоімунне захворювання, за якого синтез антитіл до тиреотропного гормону (ТТГ) та їх зв'язування з *α*-субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А та активація різних транскрипційних чинників. Ці процеси призводять до збільшення захвату йоду, посиленого синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та, в кінцевому результаті, до гіперфункції ЩЗ [1, 2, 3].

Відомо, що структура ЩЗ за хвороби Грейвса може бути досить різноманітною: в більшості випадків спостерігають її дифузне збільшення,

інколи залоза може залишатись не збільшеною, а у частини хворих спостерігають вогнищеві утворення як поодинокі, так і множинні, в тому числі й злоякісні [7]. Також відомо, що у 1,7-2,5 % пацієнтів з хворобою Грейвса виявляють папілярну карциному, що значно перевищує показник загальної популяції, який становить 0,25 % [8]. Дотепер в Україні дослідження характеристик вогнищевих утворень за хвороби Грейвса є поодинокими і потребують подальшого вивчення [9]. Актуальність цього питання зумовлена насамперед тим, що внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС зросла кількість хворих на рак ЩЗ. Чи є більшою кількістю карцином на тлі ХГ в Україні і який вони мають перебіг, наразі невідомо. На сьогодні, в Україні відсутні мультицентрові дослідження щодо перебігу злоякісних утворень ЩЗ за ХГ, тому актуальність вивчення цього питання не викликає заперечень.

Одним із найпоширеніших проявів ХГ, які дуже часто стають причиною інвалідизації хворих є тиреоїд-асоційована орбітопатія (ТАО). Останні десятиліття отримано беззаперечне підтвердження автоімунного генезу розвитку орбітопатії за ХГ [10, 11]. Вважається, що характер уражень тканин ЩЗ, очей та шкіри за ХГ зумовлений перехресною взаємодією АТ рТТГ не тільки з рецепторами ТТГ, що локалізовані в ЩЗ, а також з іншими антигенами тканин ретробульбарного простору та шкіри. Окремі дослідження вказують на те, що ізоформи рецептора ТТГ експресуються у фібробластах шкіри та ретробульбарної клітковини, що сприяє розвитку локального автоімунного процесу (тиреотоксичної орбітопатії та претібіальної мікседеми) [12].

Незважаючи на основні досягнення дослідників у вивченні патогенезу ХГ, залишається невивченою низка питань, таких як роль деяких імунологічних чинників, а саме: про- та протизапальних цитокінів ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ- β та ФНП у розвитку хвороби Грейвса та тиреоїд-асоційованої орбітопатії. З'ясування ролі запальних цитокінів дозволить розширити

уявлення про імунні механізми патогенезу захворювання і, в подальшому, удосконалити алгоритми лікування ХГ.

Останнє десятиріччя особлива увага приділяється дослідженню ролі селену (Se) та вітаміну D у розвитку ХГ та ТАО. Зростаюча кількість доказів свідчить, що селеновмісні ферменти, завдяки своїй антиоксидантній властивості, здатні змінювати перебіг автоімунних процесів при захворюваннях ЩЗ та ТАО [13, 14, 15].

Вважається, що Se може мати подвійну дію в орбітальних фібробластах. З одного боку, за умов окислювального стресу без клітинної токсичності, Se може запобігати проліферації фібробластів і вивільненню прозапальних цитокінів та гіалуронової кислоти. З іншого боку, за умов цитотоксичного окислювального стресу, селен може запобігати пошкодженню тканин і, можливо, послідовному зростанню автоантигенів, яке може бути шкідливим за ТАО [15, 16]. Залишається дискусійним питання щодо доцільності призначення препаратів Se пацієнтам з ХГ та ТАО. Останні роки селеновмісні препарати стали загальнодоступним і популярним варіантом лікування легких форм ТАО та автоімунних захворювань ЩЗ [17]. За відсутності надійних доказів щодо ефективності та оптимальної тривалості споживання препаратів Se, клініцисти призначають схеми їхнього застосування спираючись на власні уподобання. Серед різноманітних рекомендацій, експерти пропонують призначення препаратів селену на 6 місяців хворим з легкою ТАО, оскільки це покращує перебіг хвороби та попереджає її прогресування. Така схема спирається на дані про еталонну дозу – це загальна кількість Se для дорослої людини, яка нормально харчується і додатково вживає 200 мкг Se на день у вигляді харчової добавки [18]. Частіше, рівень Se в індивідууму не досліджується перед- або протягом періоду вживання харчових добавок селенометіоніну. З вищенаведеного випливає актуальність дослідження вмісту Se у крові пацієнтів з ХГ перед та під час прийому селеновмісних препаратів з вивченням ефективності їхнього застосування.

Щодо ролі вітаміну D у патогенезі хвороби Грейвса – це питання активно вивчається. Встановлено, що вітамін D впливає на функцію імунних клітин як набутого, так і вродженого імунітету, а також на антигенпрезентуючі клітини (АПК), які пов'язують обидві ланки [19]. Натепер питання ролі дефіциту вітаміну D у патогенезі хвороби Грейвса залишається дискусійним, як і питання ефективності використання препаратів вітаміну D в її комплексному лікуванні. Роботи присвячені вивченню дефіциту вітаміну D за ХГ нечисленні, а їхні результати часто є суперечливими. Хоча деякі автори підтверджують корисну роль вітаміну D у лікуванні захворювань ЩЗ, тому необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження, для з'ясування ефективності та безпеки вітаміну D як терапевтичного засобу в комплексному лікуванні ХГ [20, 21].

На сьогодні, основні методи медикаментозного лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії, асоційованої з хворобою Грейвса, включають використання різних схем пульс-терапії глюкокортикоїдами (ГК), за умови досягнення стійкого еутиреозу. При цьому доведена більша ефективність ГК при їхньому внутрішньовенному застосуванні. Не існує єдиної загальноприйнятої схеми лікування ТАО за ХГ щодо тривалості лікування, дози препаратів і кратності їхнього використання. В країнах західної Європи перевагу надають внутрішньовенному введенню ГК в дозі від 0,5 до 1,0 г один раз на тиждень протягом 4-6 тижнів. Одні автори виступають на захист застосування менших доз препаратів з більшою тривалістю лікування, мотивуючи свої погляди меншими ризиками розвитку ускладнень, інші пропонують більші дози задля досягнення максимального ефекту за короткі строки [22, 23, 24, 25]. Наразі це питання обговорюється і є актуальним для вивчення.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволять оцінити внесок імунологічних і метаболічних чинників у розвиток та прогресування ХГ, стратифікувати ризики розвитку ускладнень і рецидивів, а також визначити шляхи удосконалення алгоритму лікування. Персоналізований

підхід до лікування кожного конкретного хворого та оптимізація існуючих алгоритмів лікування цієї інвалідизуючої патології є пріоритетними та актуальними завданнями.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темами

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних тем ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: тема № 464 «Вивчити віддалені результати лікування дифузного токсичного зоба з метою розробки методів профілактики його ускладнень та рецидивів» (2009–2011 рр., номер державної реєстрації 0107U12352), тема № 485 «Вивчити віддалені результати лікування дифузного токсичного зоба, ускладненого орбітопатією, з метою створення комплексних програм діагностики та лікування» (2011-2013 рр., номер державної реєстрації 0111U002347), тема № 504 «Дослідити віддалені результати різних методів лікування орбітопатії у хворих на дифузний токсичний зоб» (2014-2016 рр., номер державної реєстрації: 0114U002150), тема № 518 «Дослідити окремі механізми патогенезу і фактори ризику розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії з метою оптимізації її лікування» (2017-2019 рр., номер державної реєстрації 0117U000476), тема № 531: «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з тиреоїд-асоційованою орбітопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» (2020-2022 рр., номер державної реєстрації 0120U100642).

Мета дослідження: на підставі комплексного дослідження клінічного перебігу, морфо-функціонального стану щитоподібної залози, імунних і метаболічних показників удосконалити лікування пацієнтів із хворобою Грейвса та асоційованою з нею автоімунною орбітопатією шляхом створення науково обґрунтованих алгоритмів, які дозволять оптимізувати та персоналізувати тактику лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити структуру ЩЗ за допомогою ультразвукових і морфологічних методів для з'ясування частоти та особливостей перебігу доброякісних і злоякісних новоутворень у пацієнтів із ХГ.

2. Дослідити гормональні та імунні показники (ТТГ, АТПО, АТ рТТГ) у дебюті ХГ, а також через 3, 6, 12 місяців від початку антитиреоїдної терапії та порівняти їх зміни у пацієнтів із ремісією та рецидивами захворювання.

3. Дослідити гормональні показники та специфічні антитиреоїдні антитіла (АТПО, АТ рТТГ) в різні терміни після хірургічного лікування пацієнтів з ХГ залежно від наявності ТАО.

4. Дослідити роль цитокінів – прозапального інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) і протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у розвитку ХГ та ТАО.

5. Оцінити роль селенодефіциту в розвитку ХГ і визначити кореляційні зв'язки між рівнями селену та АТ рТТГ у крові хворих, а також розробити оптимальні схеми використання селеновмісних препаратів для корекції дефіциту селену.

6. Дослідити вміст вітаміну D в крові пацієнтів із ХГ і кореляцію виявлених порушень із вмістом АТ рТТГ, а також розробити оптимальні персоналізовані схеми використання препаратів вітаміну D.

7. Оцінити та порівняти можливості сучасних методів інструментальної діагностики ТАО на тлі ХГ (ультразвукове дослідження – УЗД, магнітно-резонансна томографія – МРТ) як для первинної оцінки стану ретробульбарної клітковини (РБК) і прямих м'язів (ПМ) орбіт, так і в процесі лікування.

8. Порівняти ефективність лікування пацієнтів з ТАО за допомогою різних схем терапії глюкокортикоїдами, в тому числі і в комбінації з препаратами вітаміну D.

9. Створити модель математичного розрахунку прогнозованого ризику розвитку ТАО за ХГ на підставі результатів дослідження й оптимізувати алгоритм лікування пацієнтів із ХГ та ТАО.

Об'єкт дослідження – патогенетичні закономірності, що супроводжують формування хвороби Грейвса і тиреоїд-асоційованої орбітопатії.

Предмет дослідження – оптимізація і персоналізація тактики лікування хвороби Грейвса з урахуванням структури щитовидної залози, рівня антитіл до рецептора ТТГ, цитокінів та вмісту селену і вітаміну D.

Методи дослідження – для виконання поставлених завдань будуть використані загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного аналізу гормональних, імунних, метаболічних, ультразвукових і морфологічних показників розроблено стандартизований підхід до вибору оптимальної тактики діагностики й персоналізованого лікування пацієнтів із ХГ та її ускладненнями, який дозволяє стратифікувати ризики та запобігти розвитку інвалідизації.

Вперше вивчено структурні зміни ЩЗ за ХГ на підставі ультразвукових, морфологічних методів діагностики, оцінено частоту та характер доброякісних і злоякісних новоутворень. За даними гістологічного дослідження серед доброякісних вузлових утворень ЩЗ переважали кісти/нодулярна гіперплазія і аденоматозні вузли, які склали, відповідно, 34,47% і 25,43%. З'ясовано, що при ХГ можливий розвиток раку ЩЗ у 10,52% випадків, у структурі якого папілярна карцинома становила 92,82%, фолікулярна – 4,62%, медулярна – 2,56%.

Вперше встановлено, що наявність ХГ ускладнює передопераційну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів у 5 разів через відсутність у 57% хворих ознак вузлових утворень або ознак малігнізації верифікованих утворень. На підставі отриманих даних створено алгоритм передопераційної діагностики вузлових утворень ЩЗ на тлі ХГ.

Вперше в Україні виконано дослідження випадково виявлених папілярних тиреоїдних карцином (ВПТК) за ХГ і доведено, що вони є мікропухлинами у 34% випадків і в 66% випадків – справжніми окультними. Встановлено, що виявлені ВПТК слід відносити до мінімально інвазійних пухлин, які попри значну частоту ознак багатофокусного росту не призводять до жодних ускладнень у післяопераційний період.

Отримано нові наукові дані щодо патогенетичної ролі антитиреоїдних антитіл у розвитку та прогресуванні ХГ та ТАО. З'ясовано, що рівень АТ рТТГ є надійним прогностичним маркером рецидиву та ремісії захворювання, як у процесі тривалої медикаментозної терапії, так і після хірургічного лікування. Визначено кількісні значення АТ рТТГ, які відповідають стану імунної ремісії ХГ або ризику розвитку рецидиву, що є надзвичайно важливим для планування подальшого медикаментозного лікування чи, відповідно, припинення антитиреоїдної терапії. Отримані дані дозволяють оптимізувати стратегію подальшого лікування ХГ з метою мінімізації ризиків розвитку ускладнень.

Вперше досліджено цитокінові ланки імунорегуляції ХГ та ТАО і визначено роль про- та протизапальних цитокінів у патогенезі ХГ. Вперше виявлено збільшення кількості прозапального цитокіну ІЛ-1 β і зменшення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на ХГ порівняно з показниками здорових осіб. Встановлено, що ІЛ-1 β є специфічним маркером активності запального автоімунного процесу в орбітах за ТАО на підставі збільшення його рівня в 4 рази порівняно з показником групи хворих на ХГ без ТАО.

Вперше науково обґрунтовано необхідність визначення рівня Se в хворих на ХГ. Загалом селенодефіцит різного ступеня зафіксовано у 72,58% випадків серед пацієнтів із ХГ, а виражений селенодефіцит – у 61,70%. Вперше вивчено кореляційні зв'язки між рівнями Se та антитіл до рецептора ТТГ при ХГ. Науково обґрунтовано необхідність призначення препаратів Se за ХГ і терміни лікування, в які нормалізується його рівень.

Визначено роль вітаміну D у патогенезі ХГ і з'ясовано, що його дефіцит, який має місце у 83,17% хворих із ХГ, є важливим чинником у розвитку ТАО за ХГ. Вперше встановлено кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну D та антитиреоїдних антитіл і виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між титром АТ рТТГ і рівнем 25-гідроксिवітаміну D у пацієнтів з ХГ і ТАО.

Вперше здійснено порівняння ефективності методів інструментальної діагностики ТАО (УЗД і МРТ орбіт) і встановлено, що в активній стадії ТАО доцільно використовувати МРТ, як більш прецезійний метод, оскільки УЗД орбіт дозволяє виявити фіброз або набряк ретро-бульбарної клітковини, оцінити стан кришталика, хоріо-ретинального комплексу (ХРК), субдурального простору зорового нерва, але не дозволяє чітко визначити розміри прямих м'язів орбіт, які є надважливими критеріями ефективності лікування ТАО.

Доповнено наукові дані щодо перебігу ТАО після хірургічного лікування пацієнтів із ХГ. Виявлено, що після тиреоїдектомії (ТЕ) поступово зменшується (аж до повної ліквідації) активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТ рТТГ і значне поліпшення клінічного перебігу орбітопатії в 14,30% випадків.

Вперше в Україні виконано порівняння ефективності методів діагностики та лікування ТАО при ХГ на підставі аналізу гормональних, імунних показників, вмісту Se та вітаміну D, а також результатів інструментальних методів дослідження. Науково обґрунтовано ефективність комплексного персоналізованого лікування пацієнтів з ТАО на тлі ХГ

залежно від активності ТАО, рівнів АТ рТТГ, вмісту вітаміну D і запропоновано вдосконалені схеми лікування.

Вперше створено математичну модель для оцінки активації автоімунних процесів в орбітах за ХГ із використанням методу дискримінантного аналізу, з урахуванням імунних показників компенсації (АТ рТТГ) і метаболічних показників (Se, вітамін D).

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано доцільність комплексного визначення морфологічних та клініко-імунних показників, які дозволяють оптимізувати алгоритм діагностики, персоналізувати лікування та вдосконалити профілактичні заходи.

З огляду на те, що верифікацію злоякісних новоутворень ЩЗ на тлі ХГ ускладнено відсутністю ознак малігнізації в 57% хворих, розроблено алгоритм передопераційної оцінки стану ЩЗ у пацієнтів із ХГ на підставі результатів ультразвукових і морфологічних досліджень.

Доведено, що пацієнтам із ВПТК за ХГ недоцільно проводити післяопераційну радіоїодтерапію, оскільки виявлені ВПТК є мікрокарциномами, що характеризуються мінімальними інвазійними властивостями.

Розроблено алгоритм лікування пацієнтів із ХГ на підставі визначення імунних показників, який полягає в тому, що певні значення АТ рТТГ через 12 місяців після медикаментозного лікування можуть бути маркерами імунної ремісії або рецидиву захворювання, і вони дозволяють прогнозувати перебіг хвороби та визначати подальшу стратегію лікування хворих.

Доведено, що пацієнтам із післяопераційним рецидивом ХГ (ПРХГ) необхідно проводити радикальне лікування – радіоїодтерапію або повторне хірургічне лікування, оскільки медикаментозна терапія є безперспективною через відсутність зменшення рівнів АТ рТТГ і, як наслідок, неможливість досягнення імунної ремісії захворювання.

Показано, що за ХГ доцільним є визначення рівнів Se та вітаміну D у кожному конкретному клінічному випадку, оскільки виражений селенодефіцит виявлено у 72,58%, а дефіцит 25(OH)D – у 83,17% випадків серед пацієнтів із ХГ. Рекомендовано призначення препаратів Se в добовій дозі 200 мкг і тривалістю лікування щонайменше 6 місяців. Препарати вітаміну D у комплексній антитиреоїдній терапії ХГ необхідно призначати, виходячи з його індивідуального рівня, тривалість лікування має складати щонайменше чотири місяці, оскільки за цей період відбувається зниження рівня АТ рТТГ, що дозволяє пришвидшити настання імунної ремісії.

Доведено, що в ході розвитку ТАО УЗД орбіт є інформативним методом для оцінки стану жирової клітковини РБП, виявлення в ньому фіброзу або набряку, але не є вагомим для визначення розмірів ПМ орбіти, особливо в активній стадії ТАО, коли доцільно використовувати МРТ.

Показано, що в активній стадії ТАО на тлі ХГ ефективною є комплексна медикаментозна терапія із застосуванням антитиреоїдних препаратів, пульс-терапії метилпреднізолоном у поєднанні з препаратами вітаміну D. Доведено, що за відсутності імунної ремісії через 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії в хворих із ХГ та ТАО доцільно виконувати хірургічне лікування ХГ із подальшим медикаментозним лікуванням ТАО.

Доведено ефективність застосування математичної моделі оцінки активації автоімунних процесів в орбітах пацієнтів із ХГ за методом дискримінантного аналізу з урахуванням таких показників, як ТТГ, АТ рТТГ, Se і вітамін D.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес поліклініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділення ендокринної хірургії КМКЛ №3, у навчальний процес кафедри «Ендокринології» Національної

медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика м. Київ (нині – Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика).

Особистий внесок здобувача. Планування та етапи дослідження виконувались у період з 2011 по 2021 рік на базі відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (керівник проф. Олійник В.А. 2013-2016 рр., нині – к.мед.н., провідний науковий співробітник Терехова Г.М.); відділення функціональної діагностики; лабораторії морфології ендокринної системи (завідувачка – д.б.н., професор Богданова Т.І.) і в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Автором особисто розроблено основні теоретичні й практичні положення дисертаційної роботи та дизайн дослідження, виконано інформаційно-патентний пошук й аналіз даних літератури за темою дисертації. Автор особисто здійснювала добір хворих і формування груп відповідно до завдань дослідження. Дисертантка самостійно проаналізувала та узагальнила отримані результати, виконала статистичну обробку результатів із застосуванням сучасних статистичних програм, оформила дані власних досліджень у вигляді таблиць, рисунків і публікацій. Безпосередньо авторкою написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено матеріали до друку.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належить основна ідея роботи та найбільший обсяг виконаного дослідження. Усі наукові узагальнення зроблено авторкою самостійно.

Співавтором наукових праць дисертантки захищена дисертація: Шляхтич С.Л. Оптимізація лікування дифузного токсичного зоба на підставі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» [26].

Апробація отриманих результатів

Основні положення роботи представлено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня: VII З'їзді ендокринологів України (Київ, 2007 р., усна доповідь, публікація тез), VIII З'їзді ендокринологів України (Київ, 2014 р., усна доповідь, публікація тез), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2014 р., публікація тез), науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (Київ, 2017 р., усна доповідь), IX З'їзді ендокринологів України (Харків, 2019 р., усна доповідь, публікація тез), науково-практичній конференції в рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (Ужгород, 2019 р., усна доповідь), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатівські читання» (Одеса, 2019 р., усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (Одеса, 2019 р., усна доповідь), науково-практичній конференції «Дифузний-токсичний зоб – від А до Я» (Вінниця, 2019 р., усна доповідь), науково-практичній конференції Асоціації лікарів-інтерністів Західної України (он-лайн 2021 р., усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (он-лайн червень 2021, вересень 2021 р., лютий 2021, усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (Київ, липень 2022 р., Київ, вересень 2022, усна доповідь).

Публікація результатів дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праць, у тому числі 22 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 7 статей у журналах, що входять до бази даних Scopus/Web of Science), 5 тез у матеріалах з'їздів, науково-практичних конференцій, 2 інформаційні листи МОЗ України. Результати матеріалів дисертації використані в 1 навчальному посібнику. Отримано 4 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено державною мовою на 370 сторінках машинописного тексту. Робота складається з анотації двома мовами (українською, англійською), вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів дослідження та клінічної характеристики хворих, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань і додатків. Роботу ілюстровано 54 таблицями і 30 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 482 найменування, з них 32 – кирилицею, 450 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ – ТИРЕОЇД-АСОЦІЙОВАНУ ОРБИТОПАТІЮ

1.1 Етіологія хвороби Грейвса

Хвороба Грейвса (хвороба Базедова, дифузний токсичний зоб) – органоспецифічне автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону гіпофіза (імуноглобуліну (Ig) G), клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози з розвитком синдрому тиреотоксикозу у поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринною орбітопатією, претибіальною мікседемою, акропатією, ураженням серцево-судинної системи, що супроводжується тахікардією та ін.) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Вперше звернув увагу на взаємозв'язок між пухлиною в ділянці ЩЗ, екзофтальмом і розвитком серцевої недостатності з гіпертрофією серця англійський лікар Калєб Хіллєр Паррі (Caleb Hillier Parry) ще в 1786 році, хоча його публікація датується 1825 роком. Згодом це захворювання було описане в Дубліні (Ірландія) ірландським лікарем Робертом Джеймсом Грейвсом (Robert James Graves) у 1835 році та майже одночасно з ним німецький лікар Карл Адольф фон Базедов (Carl Adolf von Basedow) у 1840 році описав, так звану, мерзебургську тріаду (за назвою міста Мерзебург, де він працював), яку він спостерігав у 4 пацієнтів – тахікардію, екзофтальм і зоб. Карл Адольф фон Базедов назвав описане ним захворювання екзофтальмічною кахексією. Наразі в усьому світі, а саме в англомовних країнах захворювання відоме як хвороба Грейвса, а в німецькомовних – як Базедова хвороба [27, 28].

В Україні, дотепер, як і на всьому пострадянському просторі, використовують термін «дифузний токсичний зоб» (ДТЗ), який є синонімом

вищезгаданих, що широко використовуються в усьому світі. Термін ДТЗ не відображає суті патогенезу захворювання. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) та функціональні (токсичний зоб) зміни в ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого – воно не завжди дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ в поєднанні з тиреотоксикозом спостерігається і при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміну «хвороба», а не просто «токсичний зоб», більш виправдане, оскільки в більшій мірі підкреслює системність автоімунного процесу. Застосування назви «хвороба Грейвса» для визначення даної патології є більш доцільним, оскільки полегшує формулювання повного діагнозу та комунікацію із західними колегами [29, 30, 31].

Автоімунні захворювання ЩЗ (АЗЩЗ) посідають друге місце в структурі ендокринної патології зі сталою тенденцією до зростання, що є відображенням техногенного забруднення довкілля, і зустрічаються у 7-9 % жінок та 1-2 % чоловіків у різних популяціях [32, 33, 34, 35]. Дуже висока частота ХГ спостерігається в період пубертату, майже у 25 % підлітків, віком 10-15 років [36].

Частота нових випадків ХГ в різних державах коливається від 5-7 до 30-200 на 100 000 населення за рік залежно від йодного забезпечення [37].

Хоча ХГ може спостерігатися в будь-якому віці та в обох статей, але частіше уражає майже 3 % жінок і 0,5 % чоловіків, що пов'язано з генетичними чинниками. Жінки хворіють, за даними різних авторів, у 5-20 разів частіше, ніж чоловіки. Пік захворюваності відзначається у віці від 20 до 40 років, тобто, переважно, у людей працездатного віку та призводить до інвалідизації пацієнтів [3, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Тиреотоксикоз є основним проявом ХГ, відомої як ДТЗ. У регіонах з нормальним йодним забезпеченням ХГ є найчастішою причиною стійкого тиреотоксичного стану, а в йододефіцитних регіонах в етіологічній структурі токсичного зоба ХГ конкурує з функціональною автономією ЩЗ (вузловий

та багатовузловий токсичний зоб). ХГ є однією з основних причин звернення населення за ендокринологічною допомогою і становить до 80 % всіх випадків гіперфункції ЩЗ з переважанням жіночої статі. Кількість чоловіків, які страждають на ХГ, не так давно не перевищувала 10 % від загальної кількості пацієнтів з цим захворюванням, проте останні десятиліття відзначається стрімке зростання патології і серед чоловіків. Крім того, клінічний перебіг ХГ у чоловіків зазвичай важкий та агресивний, супроводжується швидкою появою серцево-судинних ускладнень, орбітопатії поряд з вираженою дифузною гіперплазією ЩЗ, що поширюється за грудиною та в ретротрахеальний простір. Після припинення тиреостатичної терапії ХГ у чоловіків зазвичай рецидивує [30, 39, 44].

1.2 Актуальні питання патогенезу хвороби Грейвса

Останніми десятиліттями відбувається поглиблене вивчення етіології та патогенезу ХГ. Наразі вже доведено, що ця патологія є класичним автоімунним захворюванням, за якого синтез антитіл до тиреотропного гормону та їхнє зв'язування з α -субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А та активація різних транскрипційних чинників. Ці процеси викликають збільшення захвату йоду, посилення синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та, в кінцевому результаті, гіперфункцію ЩЗ [45, 46].

Чисельні дослідження вказують на наявність вузлових утворень у тканині ЩЗ на тлі ХГ, в тому числі і злоякісних [47, 48, 49, 50, 51]. Чинником, який сприяє вузлоутворенню на тлі ХГ, вважають тривалий перебіг хвороби, під час якого відбувається зменшення співвідношення епітелію і стромы в залозі, що спричиняє переважання склеротичних змін зі зростанням у долі стромального компонента порівняно з колоїдним й

епітеліальним, за рахунок перифолікулярного та периваскулярного фіброзу, склерозування і заміщення фолікулів сполучною тканиною. Паралельно зі зменшенням висоти епітелію і збільшенням просвіту фолікулів збільшується накопичення колоїду, який стає щільнішим, прилягає безпосередньо до стінки фолікулів, вакуолі в ньому практично відсутні. В клітинах А і Б спостерігається різко виражена проліферативна активність з високим поліморфізмом. У випадку збереження диференційованої фолікулярної будови тканини ділянки Б-клітинної гіперплазії найчастіше заповнюються лімфоклітинною інфільтрацією, частіше дифузного типу. Водночас у ЩЗ, внаслідок нерівномірності розвитку гіперпластичних процесів, виникають дистрофічні зміни епітелію (збільшується об'єм і вакуолізація цитоплазми, зморщується ядро), що закінчується розвитком фіброзної сполучної тканини з гіалінізацією та можливою подальшою некротизацією дольки або фрагменту паренхіми. Вогнище проліферації з колоїдом та некрозом у центрі є свідченням наявності макрофолікулярного вузла [52].

В патогенезі ХГ основна роль належить імунологічним порушенням, підтвердженням чого є лімфоїдна інфільтрація ЩЗ. Загалом, при АЗЩЗ відбуваються схожі процеси, які розвиваються за подібними патофізіологічними механізмами. В окремих випадках в одного й того ж пацієнта може спостерігатися трансформація одного АЗЩЗ в інше. Нерідко, можливе поєднання ХГ з іншою автоімунною патологією, наприклад з ЦД 1-го типу, вітиліго, первинним гіпокортицизмом, міастенією, перніціозною анемією, алопецією, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, автоімунним полігландулярним синдромом II типу тощо [53, 54, 55].

До генетичних чинників ризику ХГ належать комплекси гаплотипів HLA, які є потенціальними предикторами (наприклад, HLA-DR β -Arg74, HLA-B8, HLA DRB1 * 3, DQA1 * 5, DQB1 * 2 у європейців) [40, 56], протеїн-тирозин-фосфатаза нерцепторного типу 22(PTPN22), антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA4) [57, 58, 59, 60], CD25 та CD40, CD80,

CD86 [61], фактор виживання В клітин (BAFF) [62], Fas-ліганд (CD95 і CD3), функції клітин Т reg (FoxP3) [4, 63, 64] та поліморфізми генів, що кодують пептиди ЩЗ (варіанти тиреоглобуліну або рТТГ) [65, 66, 67], поліморфізм BAFF промоторного регіону rs4000607 підтверджує достовірний зв'язок з ХГ в когорті пацієнтів Великої Британії [3, 4, 57, 59, 61, 62, 68, 69].

Є дані про локуси схильності в 14, 18, 20 хромосомах, а також спадковості зчепленої з X-хромосомою [40, 41, 60, 61, 62, 66, 70, 71]. Yaqin Tu та співавт. наголошують, що тільки однонуклеотидний поліморфізм промоторного регіону rs1800629 гену ФНП-альфа корелює з підвищеним ризиком розвитку ХГ, особливо серед європейської популяції [72].

Про генетичну схильність до цього захворювання свідчить той факт, що приблизно у 15 % хворих є родичі з тією ж хворобою [67, 73, 74]. Результати генетичних досліджень, у тому числі монозиготних і дизиготних близнюків доказують, що генетична схильність відіграє важливу роль у розвитку ХГ [75, 76]. За даними Skow J. et al., у разі виявлення ХГ в одного із монозиготних близнюків вірогідність її наявності в іншого є високою [77]. Отже, з огляду на вищезазначене деякі автори дотримуються теорії поліпшеного типу успадкування схильності до ХГ.

При дії провокуючих чинників в організмі хворого появляються на периферії «заборонені клони» лімфоцитів, спрямовані проти власної ЩЗ. Ці клітини діють на залозу або безпосередньо, або через систему В-лімфоцитів, які продукують тиреодстимулюючі автоантитіла. А. Kurozumi та співавт. показали, що виключення функціонування В-лімфоцитів призводить до різкого зниження рівня автоантитіл і поліпшення функції ЩЗ [78].

Функціональну активність В-лімфоцитів у значній мірі регулюють Т-клітини [79]. Класичним визначенням механізмів даної регуляції є участь Т-хелперів 2-го типу в активації В-лімфоцитів і стимуляції продукції ними імуноглобулінів різних класів [80].

Отже, провокуючі чинники призводять до різних генетичних дефектів і внаслідок цього – до збою імунної регуляції специфічних Т-лімфоцитів-

супресорів. У результаті порушення співвідношення Т-лімфоцитів відбувається активація В-лімфоцитів, які продукують тиреоїдстимулюючі імуноглобуліни – АТ рТТГ. Антитіла зв'язуються з рецептором ТТГ на поверхні тиреоцитів, що спричиняє його активацію, в результаті якої стимулюється продукція тиреоїдних гормонів і, як наслідок – розвивається синдром тиреотоксикозу [81].

При обговоренні значення інфекційних чинників висувають теорію «молекулярної мімікрії». Особливу зацікавленість викликає роль ієрсиній в ініціації даного захворювання. Вперше в 1974 р. К. Vech та співавт. виявили взаємозв'язок між *Yersinia enterocolitica* та АЗЩЗ і високий титр антитіл до цієї бактерії у хворих з ХГ. Крім того, високу частоту її спостерігали при вперше діагностованій ХГ [82]. Але дані про роль ієрсиній в розвитку ХГ суперечливі. Відсутність зв'язку між титром антитіл до ієрсинії та рівнями тиреоїдних гормонів, АТ рТТГ, а також негативні результати реакції непрямой гемаглютинації з діагностикомом, що не містить білків зовнішньої мембрани патогенних ієрсиній, заперечують тригерну роль ієрсиніозної інфекції як ініціюючого чинника розвитку ХГ [83].

Особлива роль у патогенезі ХГ належить порушенням регуляції імунної відповіді, а також дисбалансу при активації різних субпопуляцій Т-хелперів: Th-1, Th-2, Th-17 [81, 84, 85]. Доведено, що Th22-клітини, які експресують і секретують інтерлейкін-22, беруть участь в імунопатогенезі різних АЗЩЗ, в тому числі ХГ [86]. Підвищений рівень патогенних Th17-лімфоцитів і Th22-клітин при автоімунних тиреоїдних порушеннях припускають їхню участь у патогенезі ХГ [87].

У розвитку захворювання беруть участь різні медіатори імунних реакцій: інтерлейкіни, хемокіни, фактори росту [33, 88, 89]. При оцінці вмісту деяких цитокінів (ФНП-альфа, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІФН- γ), а також А2-МГ і лактоферину в крові пацієнток з ХГ в стадії декомпенсації та після лікування, було виявлено підвищення вмісту в крові ІЛ-8, ЛФ, ІЛ-6 і а2-МГ при первинно виявленій або рецидивуючій ХГ і зниження їхнього рівня при

лікуванні, що підтверджує участь імунорегуляторних білків у патогенезі захворювання [90, 91, 92, 93].

Отримано переконливі дані, які свідчать про достовірне підвищення рівня ІФН- γ в сироватці крові пацієнтів з ХГ, а кореляція показників ІФН- γ з тяжкістю перебігу захворювання та рівнем Т3, Т4, підтверджує важливу патогенетичну роль ІФН- γ при ХГ [94].

Обговорюється також роль про- та протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП-альфа в патогенезі ХГ [33]. Треба зазначити, що в джерелах літератури зустрічаються досить суперечливі дані. Так, в одному з досліджень було показано, що рівні ФНП-альфа, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-8, ІЛ-10 суттєво не відрізнялись у хворих з токсичною аденомою (неавтоімунне захворювання), а також у хворих на ХГ (в стані еутиреозу на тлі медикаментозної антитиреоїдної терапії) в порівнянні з хворими на тиреоїдит Хашимото [95]. Іншими дослідниками при вивченні стану цитокінової відповіді організму у пацієнтів з ХГ виявили, що рівень прозапального ІЛ-8 перевищував показники у здорових людей в 3-4 рази, а підвищення ІЛ-6 спостерігали при тиреотоксикозі було прямо пропорційним ступеню тяжкості тиреотоксикозу [96]. Інші автори також виявили підвищення рівня ІЛ-8 у хворих на ХГ з активною ендокринною орбітопатією у порівнянні з контрольною групою [91]. В дослідженнях останніх років було виявлено взаємозв'язок поліморфізму гена ФНП-альфа і ХГ. Так, J.N. Jung та співавт. надали результати мета-аналізу 10 досліджень, в яких показали взаємозв'язок поліморфізму гена ІЛ-10 і схильністю до АЗЩЗ, в тому числі ХГ [92]. D. Elvira та співавт. відзначили підвищений рівень ІЛ-17 і TGF- β у сироватці пацієнтів з ХГ, що є свідченням певної ролі цих цитокінів у патогенезі автоімунного захворювання [93].

Беручи до уваги, що одним із основних внутрішньосистемних механізмів запобігання і пригнічення автоімунних процесів є супресія функціональної активності ефektorних клітин і Т-хелперів, при дослідженні імунопатогенезу ХГ активно обговорюється роль регуляторних Т-клітин

(Treg) [85, 97, 98]. За ХГ кількість Treg в крові знижується [99]. P. Pawlowski та співавт. встановили, що у пацієнтів з ХГ кількість Treg у крові в 4 рази менша, ніж у хворих з вузловим зобом [63]. Стимуляція функціональної активності мононуклеарних клітин інсулінозалежним фактором росту-1 (ІФР-1) призводить до підвищення кількості Treg у крові. В експериментальному дослідженні підтверджено, що патогенез ХГ асоціюється зі зниженою кількістю Treg [99]. При порівнянні впливу хелперних (Th-клітини) і Treg на фенотипічний склад В-лімфоцитів крові та тканини ЩЗ при ХГ було обстежено 43 жінки. В результаті виявлено, що кількість Treg в крові хворих на ХГ знижена у порівнянні з контрольними значеннями. Рівень Treg в тканині ЩЗ при даному автоімунному захворюванні відповідає їхньому вмісту в крові. Передбачається, що у пацієнтів з ХГ спостерігається не тільки зниження вмісту Treg в крові, але й порушення їхньої функціональної активності [98].

Показано участь НК-клітин в автоімунних розладах як з патогенною, так і регулюючою роллю. Обговорюється потенційна участь НК-клітин у патогенезі ХГ і можливість майбутніх стратегій лікування/профілактики, що базуються на НК-клітинах як мішені та/або інструменті для терапії [100]. Y. Zhang та співавт., ґрунтуючись на даних власних досліджень, вказують на те, що зменшення кількості та порушення функції НК-клітин можуть сприяти патогенезу ХГ [101]. Ці дані співзвучні з даними інших авторів [102].

Внаслідок порушення імунологічної толерантності як на системному (периферична кров), так і на місцевому (тканини) рівнях, автореактивні лімфоцити (CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцити, В-лімфоцити) за участі адгезивних молекул (ICAM-1, ICAM-2, Е-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD-44) інфільтрують паренхіму ЩЗ, де розпізнають низку антигенів, які презентуються дендритними клітинами, макрофагами та В-лімфоцитами й HLA-DR-експримуючими фолікулярними клітинами [66, 89]. Надалі цитокіни й сигнальні молекули ініціюють антигенспецифічну стимуляцію

В-лімфоцитів, у результаті чого починається продукція специфічних імуноглобулінів проти різних компонентів тиреоцитів [81, 97, 103].

Порушення імунологічної толерантності може сприяти виживанню і проліферації окремих лімфоцитів, відповідальних за автоімунну реакцію проти тиреоцитів, а також секреції ними IgG у відповідь на чинники довкілля. Дані щодо додаткового сприяння підкласів IgG у патогенних механізмах при даній патології підтверджують і результати інших досліджень [104, 105, 106, 107].

Крім етнічно асоційованої генетичної схильності (носійство певних комплексів гаплотипів HLA) у патогенезі ХГ певне значення надається психосоціальним чинникам, обтяжуючим чинникам довкілля та статевій схильності (ризик розвитку ХГ у жінок, якщо її родич страждає на це захворювання, становить від 5 до 10 %, тоді як у чоловіків – від 0,9 до 7,4%) [43, 66, 73, 108]. У патогенезі цього захворювання, генетичні чинники становлять 70-80 %, а чинники довкілля – 20-30 %, що підтверджує провідну роль генетичної схильності порівняно з чинниками навколишнього середовища за ХГ [28, 35, 109].

Збільшення частоти патології ЩЗ у генетично схильних людей після впливу будь-яких тригерів, що викликають епігенетичні зміни [109] – це статеві гормони, вагітність [110, 111], тютюнопаління [112], стрес [113, 114, 115, 116], бактеріальні або вірусні інфекції [35, 41], зокрема парвовірус людини В19 (EVВ19) та вірус гепатиту С [116], збільшене споживання йоду [117], дефіцит селену [118] тощо. Порушення обміну вітаміну D віднедавна відносять до чинників, які впливають на патогенез автоімунної патології [119, 120]. К. Vondra та співавт. вважають, що дефіцит вітаміну D, особливо рівень нижчий ніж 12,5 нг/мл, необхідно розглядати як додатковий, але важливий чинник ризику розвитку АЗЩЗ, включаючи і ХГ. Більший ризик розвитку ХГ пов'язаний з кількома поліморфізмами генів рецептора вітаміну D, білка вітаміну D, 1-альфа-гідроксилази та 25-гідроксилази [121]. Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D має важливе значення

для модуляції імунних відповідей при різних запальних та автоімунних захворюваннях [69, 120, 122, 123]. Серед потенційних чинників навколишнього середовища – погіршення загальної екологічної обстановки на тлі зниження імунологічного захисту організму, вплив радіації, ядерних осадів або наслідки медичного випромінювання [124, 125, 126]. Іонізуюче випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи вражало насамперед ЩЗ, що зумовлено масивним викидом радіоізотопів йоду. Нагромадження їх саме в ЩЗ визначає їхню «органотропність» як можливих і реальних патогенетичних чинників тиреоїдної патології в найближчі й віддалені терміни після опромінення [124]. Серед багатьох хімічних забруднювачів галогеновані, хлорорганічні та пестициди, які різним чином порушують функцію ЩЗ [109]. Поліхлоровані біфеніли та їхні метаболіти та полібромовані діетилові ефіри зв'язуються з білками ЩЗ, такими як транстиретин, витісняють тироксин, порушуючи функцію ЩЗ. Лікарські засоби, що містять інтерферон та йод також пов'язані з АЗЩЗ [117]. Крім того, дисбактеріоз кишечника викликає автоімунні захворювання. Щоб зменшити ризик АЗЩЗ для популяцій, а також для кожного пацієнта, необхідно зрозуміти зв'язок між агентами довкілля та дисфункцією ЩЗ [124].

У багатьох дослідженнях показано, що тютюнопаління має вірогідний вплив на ЩЗ. Токсини тютюнового диму негативно впливають на функцію ЩЗ, її об'єм та низку автоімунних процесів, у тому числі на продукцію гормонів ЩЗ [112, 124, 127, 128, 129].

Про те, що тютюнопаління змінює рівень гормонів ЩЗ і призводить до зменшення концентрації ТТГ підтверджують багато авторів [112, 130]. Рівень ТТГ у пацієнтів, які палили, в сироватці крові був значно нижчим, ніж у тих, які не палили, тоді як рівні вТ4 та вТ3 були вищими [131, 132]. Y. Zhang та співавт. наголошують, що щоденне та тривале тютюнопаління пов'язане з суттєвим зниженням концентрації ТТГ, АТ-ТПО та АТ-ТГ в сироватці крові [129].

Згідно з результатами досліджень, тютюновий дим знижував ефективність лікування ^{131}I , що можна пояснити постійним впливом нікотину на функцію ЩЗ, який викликає повільніший регрес гіпертиреозу. У пацієнтів з ХГ, які палять, після лікування ^{131}I частота рецидивів гіпертиреозу значно вища порівняно з пацієнтами, які не палять. На підставі проведених досліджень продемонстровано статистично значущий зв'язок ($p < 0,01$) між тютюнопалінням і кількістю терапевтичних доз ^{131}I , отриманих пацієнтами із ХГ. Пацієнтам, які палять, частіше була потрібна друга абляційна доза ^{131}I . Токсини диму також знижують ефективність терапії та збільшують ризик розвитку ХГ та її рецидивів [133, 134]. Крім підвищення ризику ХГ і збільшення частоти її рецидивів, тютюнопаління призводить до підвищення ризику розвитку АО [135, 136], а відмова від тютюнопаління суттєво знижує ці ризики [29].

Таким чином, різні прояви та варіанти перебігу ХГ говорять про мультифакторіальний патогенез, в якому саме позаклітинний кінцевий сегмент рецептора ТТГ є головним антигенним чинником, який необхідний для утворення тиреоїдстимулюючих антитіл.

Отже, підвищена зацікавленість проблемою тиреоїдної патології останніми роками пояснюється зростанням її поширеності серед населення України, високою частотою тимчасової та стійкої непрацездатності, яку вона спричиняє, що й визначає соціальну значущість цієї патології.

1.3. Етіологія та патогенез тиреоїд-асоційованої орбітопатії за хвороби Грейвса

Тиреоїд-асоційована орбітопатія (ендокринна орбітопатія, орбітопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злоякісний екзофтальм, тиреотоксична орбітопатія) – органоспецифічне прогресуюче хронічне автоімунне

захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів і сполучної тканини, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу [137, 138, 139, 140, 141, 142, 143]. Незважаючи на більш ніж півторастолітню історію, етіологія та патогенез захворювання залишаються не вивченими в повній мірі. Саме тому в літературі можна зустріти безліч синонімів цієї патології. У вітчизняній літературі зупинилися на терміні «ендокринна орбітопатія», за якої автоімунний запальний процес у м'яких ретробульбарних тканинах може розвинути при різному тиреоїдному статусі [144]. Клінічні прояви тиреоїд-асоційованої орбітопатії були описані ще у XII столітті іранським лікарем Ісмаїлом ібн Хасаном Джурджані в книзі «Скарб Хорезмшаха». Детальніше ТАО почали вивчати наприкінці 40-х років XX століття.

За даними різних авторів, ТАО спостерігається в 5-20 % пацієнтів з ХГ [137, 145, 146, 147]. Загальна поширеність ТАО в європейській популяції досить висока (10 на 10 000 осіб) [148]. Щорічно це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб. Вкрай тяжкий перебіг розвивається майже у 9 % випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку оптичної нейропатії. Жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки, переважно у працездатному віці 40-60 років [149]. У більшості пацієнтів орбітопатія асоційована з ХГ (90-95 %), з автоімунним тиреоїдитом (5 %) в еутиреоїдних/гіпотиреоїдних пацієнтів і в 5 % – на тлі нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і ТТГ за відсутності автоімунної патології в анамнезі (так звана еутиреоїдна ХГ) [142, 150, 151].

Донині тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка має властивості нефункціонального автоантигену [152].

Підклас АТ рТТГ найбільш значущий в патогенезі ТАО. Ці антитіла зв'язуючись з патологічними рецепторами ТТГ на мембрані орбітальних фіброblastів, активують внутрішньоклітинний сигнальний шлях РІЗК/АКТ/mTOR і аденилатциклазу з подальшим збільшенням продукції цАМФ і продукції цитокінів. РІЗК/АКТ/mTOR, центральними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кіназа (РІЗК), протеїнкіназа В (АКТ) та протеїнкіназа mTOR, відноситься до одних з універсальних сигнальних шляхів і відповідає за ріст, проліферацію та посилення метаболізму клітин. При АО АТ рТТГ стимулюють вироблення медіаторів, що регулюють локальну запальну відповідь, адіпогенез і проліферацію в м'яких тканинах орбіти, а також синтез орбітальними фіброblastами компонентів позаклітинного матриксу [11, 12, 153, 154, 155, 156, 157]. Ці дані підтверджено дослідженнями, в яких показано, що фіброblastи ретробульбарної тканини містять РНК, яка кодує позаклітинний домен рецептора ТТГ, і за ТАО виявлено мікромутацію в цьому домені рецептора ТТГ, що призводить до заміни амінокислоти треонін на пролін.

Такі мутантні рецептори ТТГ у фіброblastах тканин орбіти за наявності орбітопатії та ХГ можуть мати унікальні імуногенні властивості та брати участь у патогенезі ТАО [137, 158]. Цей автоантиген фіброblastів може розпізнаватися специфічними лімфоцитами. Наступна інфільтрація тканин орбіти активованими цитокінпродукуючими лімфоцитами супроводжується надмірним синтезом гідрофобних глікозаміногліканів і додатковою проліферацією фіброblastів, що призводить до прогресування орбітопатії [154]. Збільшення об'єму ретробульбарних тканин на цьому тлі може бути вторинним відносно місцевого набряку тканин та утворення нових жирових клітин із клітин-попередників [159, 160, 161].

У розвитку ТАО виділяють два основні варіанти. При першому варіанті активного запалення відбуваються запальні зміни в ретробульбарній клітковині, які супроводжуються збільшенням її об'єму з розвитком екзофтальму, а в тяжких випадках – стисканням зорового нерва (*нейропатія*

зорового нерва). Запальні зміни в окоорухових м'язах розвиваються нерівномірно, що спричиняє появу в пацієнта диплопії при певному куті зору (при погляді вгору або вбік). У разі тяжких змін з боку окоорухових м'язів розвивається стійка косоокість з постійною диплопією. До небезпечних ускладнень тяжкої ТАО належить виражений екзофтальм, що викликає унеможливлення повного закривання очей, з подальшими змінами в рогівці аж до її ураження виразками [138, 162].

У другій неактивній фазі ТАО відбувається поступове затихання запального процесу в структурах очної ямки. У випадку легкої ТАО процес закінчується повною ремісією, при тяжкій ТАО розвиваються фіброзні зміни, які призводять до стійкого екзофтальму, ретракції верхньої повіки, косоокості з диплопією, а також вторинних змін з боку очного яблука, таких як катаракта [29].

До ТАО існує генетична схильність, зумовлена носійством HLA-антигенів [163, 164]. Гетерогенність імунологічних маркерів у різних популяціях дозволяє зробити припущення, що генетичні чинники менше впливають на розвиток захворювання, ніж чинники навколишнього середовища [165].

Для виявлення можливих тканин-мішеней тиреоїдних автоантитіл в орбіті обстежили 139 пацієнтів (278 очних орбіт), хворих на ТАО, що розвилася на тлі ХГ. Завдяки кореляційному аналізу вдалося продемонструвати різний ступінь асоціативного зв'язку АТ рТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО з орбітальними тканинами та клінічними проявами ТАО. Зокрема, порівняно з серонегативними пацієнтами, носіям АТ-рТТГ та АТ-ТГ був притаманний більший екзофтальм ($19,16 \pm 0,26$ мм, $p < 0,001$ і $19,41 \pm 0,40$ мм, $p < 0,05$ відповідно) і сумарний м'язовий індекс ($2,42 \pm 0,05$, $p < 0,01$ і $2,42 \pm 0,08$ н/д відповідно), в той час як у носіїв АТ-рТТГ і АТ-ТПО сильніше набрякали повіки ($1,01 \pm 0,04$, $p < 0,001$ і $0,62 \pm 0,06$, $p < 0,05$ відповідно). Носійство АТ-ТГ асоціювалося із синхронним залученням двох структур орбіти: екстраокулярних м'язів і ретробульбарної клітковини, що

знайшло відображення в підвищенні середньо-групового інтегрального показника екзофтальму в групі [163].

Передбачають, що патогенетичні механізми прогресування ТАО можуть бути пов'язані з активацією автоімунних процесів в орбітальних тканинах на тлі високого рівня АТ рТТГ. З цією метою досліджували вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на ХГ, ускладнений ТАО. Високі значення ЦІК (100 ум. од./мл і більше) виявлено в 17 із 29 (58,6 %) хворих на ХГ, ускладнений ТАО, тоді як у хворих на ХГ їх було виявлено в 7 із 24 (29,2 %). Збільшення продукції ЦІК у хворих на ХГ, ускладнений ТАО, імовірно, є результатом активації гуморальної ланки імунної системи та підтвердженням автоімунного генезу захворювання. Високий вміст ЦІК може свідчити про розлад імунного гомеостазу, зокрема, про дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи, яка відповідає за їхню елімінацію та виведення [166].

Під дією пускових механізмів, можливо, вірусної або бактеріальної інфекції (ретровіруси, *Yersinia enterocolitica*), токсинів, тютюнопаління, радіації, стресів у генетично схильних осіб у м'яких тканинах орбіти експресуються автоантигени. При ТАО відбувається антиген-специфічний дефект Т-супресорів, що уможливорює виживання та розмноження клонів Т-хелперів, направлених проти автоантигенів ЩЗ та м'яких тканин орбіт [167].

Відзначено паралелізм між тяжкістю ТАО і тютюнопалінням, що пов'язують з імуноотропною та зобогенною дією нікотину. Імуноотропна дія нікотину полягає у пригніченні активності Т-лімфоцитів, підвищенні рівня гострофазових білків, ІЛ-1, компонентів комплементу. Підвищений рівень тиреоглобуліну у курців свідчить про деструкцію ЩЗ тіоціанатами тютюнового диму. Це призводить до підвищення рівня автоантигенів ЩЗ, прогресування автоімунного процесу та перехресного реагування з тканинами орбіти. Крім того, у курців з ТАО рівень АТ рТТГ вірогідно вищий та підвищений ризик розвитку й тяжкості ТАО, порівняно з тими, хто

не палить. Ймовірно це пов'язано з прямим пошкоджуючим впливом тютюнового диму на очне яблуко та гіпоксичним ефектом [152, 161, 168, 169, 170].

Актуальність вивчення ендокринної/тиреоїд-асоційованої орбітопатії зумовлена великою поширеністю захворювання і високим ризиком розвитку порушень функцій зору, що призводить до інвалідизації пацієнтів [164].

Лікування ХГ із ТАО наразі продовжує залишатися однією із надзвичайно актуальних і складних мультидисциплінарних проблем, результати яких не задовольняють лікаря та пацієнта. Вибір тактики лікування залежить від вираженості та тяжкості клінічних проявів і передбачає обов'язкову ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) з подальшим лікуванням захворювання [171]. Із 1960 р. стероїдна терапія залишається першою лінією лікування ТАО [172, 173, 174]. За протоколами Європейської групи з вивчення ендокринної орбітопатії (EUGOGO) для комплексного лікування хворих середнього та важкого ступеня важкості рекомендується імуносупресивна терапія препаратами глюкокортикоїдів [23, 139, 151, 158]. Крім того, можлива також комбінація останніх з цитостатичними препаратами та застосування інгібіторів тирозинкінази [149, 175, 176].

За міжнародними стандартами, найбільш ефективним і безпечним методом введення стероїдних гормонів є пульс-терапія глюкокортикоїдами. Суть лікування полягає в одномоментному внутрішньовенному введенні великих доз препарату, які спричиняють імуносупресивну, протизапальну та протинабрякову дію. Частота введення та дози глюкокортикоїдів при застосуванні пульс-терапії залежать від ступеня тяжкості ТАО, віку пацієнта, наявності або відсутності супутніх хронічних захворювань. Схеми пульс-терапії можуть відрізнятися в залежності від клінічної ситуації й підбираються строго індивідуально [137, 139, 177].

Найпоширенішим наразі препаратом, що використовується для тривалого лікування хворих на ХГ з орбітопатією в активній фазі, є

метилпреднізолон [149, 178, 179], який призначається за різними схемами [149, 178, 180, 181].

Для оцінки ефективності та безпеки лікування пацієнтів з ТАО середньої тяжкості залежно від клінічних проявів захворювання здійснено аналіз лікування 36 пацієнтів за допомогою пульс-терапії з використанням метилпреднізолону з мінімальною кумулятивною дозою препарату 4,5 г. У результаті лікування спостерігали зниження активності ТАО за шкалою CAS і зменшення вираженості запальних змін з боку м'яких тканин орбіти через 1 місяць після початку введення препарату. Після відміни пульс-терапії отриманий позитивний ефект зберігався у 29 із 36 пацієнтів з позитивною відповіддю, що становило 80,6 %. Погіршення перебігу орбітопатії після закінчення курсу лікування зафіксовано у 7 пацієнтів (19,4 %), з них тютюнопаління відзначено у 5 (71,4 %), нестабільність гормонального стану з подальшим корегуванням призначень ендокринологом спостерігалася у 2 (28,65 %) пацієнтів. Ця терапія дозволила зменшити запальний процес в орбіті в короткі терміни, а подальша схема введення препарату закріпила отриманий ефект і створила тривалу ремісію. Отже, для лікування пацієнтів з ТАО та забезпечення терапевтичного ефекту необхідно використовувати максимально безпечні дози глюкокортикоїдів. Визначення терапії, що призначається, повинно відбуватися з урахуванням ступеня тяжкості та активності процесу [182].

Досліджуючи вплив різних схем лікування препаратами глюкокортикоїдів на перебіг ТАО та рівень АТ рТТГ у хворих на ХГ було обстежено 189 хворих. Виявлено, що в пацієнтів із ХГ та орбітопатією, які отримували «альтернуючу» схему застосування глюкокортикоїдів, зберігалися більш виражені клінічні ознаки орбітопатії та зміни в тканинах орбіт за даними УЗД, рівень АТ рТТГ вірогідно перевищував показники хворих із пульс-терапією метилпреднізолоном навіть через 6 місяців після лікування. Отже доведено ефективність і безпечність нової схеми лікування за допомогою пульс-терапії метилпреднізолоном у дозі 750 мг/добу, що

призводить до регресу проявів орбітопатії та зниження рівнів АТ рТТГ ($p < 0,05$), підвищення якості життя пацієнтів порівняно з «альтернуючою терапією» [137]. В подальшому було розроблено корисну модель лікування ТАО, яка включає призначення кортикостероїдного препарату – метилпреднізолону в поєднанні з препаратами вітаміну D. При поєднанні одночасного введення метилпреднізолону в дозі 750 мг/добу внутрішньовенно крапельно, 5 курсів з перервою у 7 днів між введеннями (за схемою пульс-терапії) і курсовим призначенням препарату вітаміну D (олідеприм) у дозі 4000 МО/добу, перорально, після їжі протягом 3-х місяців, відзначена позитивна динаміка гормональних показників і тенденція до регресу клінічних проявів орбітопатії [183].

Пульс-терапію глюкокортикоїдами застосовують за декомпенсації ТАО при загрозі втрати зору. Призначають введення 1000 мг преднізолону внутрішньовенно крапельно щотижня впродовж 3 днів до регресування симптомів ТАО, надалі хворого переводять на пероральний прийом глюкокортикоїдів у дозі 40-50 мг з поступовим зниженням дози. Для пероральної терапії застосовують преднізолон у дозі 80-100 мг/добу із поступовим зниженням дози впродовж щонайменше 12 тижнів. Спостерігається нестійкий ефект і небажані побічні дії – порушення вуглеводного обміну, збільшення індексу маси тіла, вегетативно-судинні прояви, збільшення артеріального тиску [137, 149].

Рекомендації EUGOGO щодо профілактики ТАО включають преднізолон в дозі 0,3-0,5 мл/кг маси тіла у тих, хто мав радіоїод-абляцію ЩЗ і високий ризик прогресування або розвитку захворювання *de novo*. Пацієнти з меншим ризиком можуть отримувати зменшені дози глюкокортикоїдів [149]. Рекомендована кумулятивна доза внутрішньовенних глюкокортикоїдів не повинна перевищувати 8,0 г (4,5 г як проміжна доза та 7,5 г як режим високих доз при найскладніших випадках з ретельно контрольованими цукровим діабетом і гіпертонією [149]. В особливих ситуаціях, таких як порушення функції печінки, захворювання серцево-

судинної системи або психічні розлади, необхідно уникати внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів. Пацієнти з серйозним зниженням гостроти зору, дефіцитом поля зору, десатурацією кольору або аферентними дефектами зіниць і ризиком розвитку дистиреоїдної оптичної нейропатії потребують негайного лікування системними кортикостероїдами у високих дозах. У таких випадках EUGOGO рекомендує внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 500-1000 мг/добу протягом 3 днів поспіль або через день протягом першого тижня [149]. Якщо це виявиться неефективним, може знадобитися екстрена хірургічна операція з декомпресією орбіти [184].

Глюкокортикоїди можна застосовувати перорально, внутрішньовенно крапельно або місцево вводити в орбіту [168]. Проте місцеве введення у вигляді ретробульбарних і субкон'юнктивальних ін'єкцій вважається низькоефективним і недоцільним з високим ризиком розвитку фіброзу ретробульбарної клітковини. Необхідно уникати ретробульбарного введення у зв'язку з утворенням рубцевої тканини у цій ділянці, що утруднює відтік крові й лімфи. Як відомо, ефект глюкокортикостероїдів пов'язаний здебільшого з їхньою системною, а не місцевою дією.

Ефективність внутрішньовенних і пероральних глюкокортикостероїдів порівнювали у пацієнтів з ТАО середньої тяжкості: парентеральні стероїди були ефективнішими у зменшенні CAS щонайменше на 3 бали, в поліпшенні гостроти зору та зниженні активності захворювання через 3 місяці [168]. Зроблено висновок, що внутрішньовенне введення глюкокортикостероїдів є ефективнішим, ніж пероральне [185].

Особливі труднощі пов'язані зі стероїдорезистентними формами ТАО, коли при відміні, або при зниженні дози глюкокортикоїдів до 10-15 мг/добу потрібно збільшувати дозу та тривалість курсу лікування на невизначений період. За цих форм ТАО проводиться плазмаферез або гемосорбція [186].

За різко вираженого набрякового екзофтальму та неефективності лікування тільки глюкокортикоїдами використовують дистанційне

опромінення орбіт із прямих і бічних полів із захистом переднього відрізка ока. Рентгенотерапія має антипроліферативну, протизапальну дію, призводить до зниження продукції цитокінів і секреторної активності фібробластів. Відзначено ефективність і безпеку малих доз променевої терапії (16 або 20 Гр на курс, щоденно або через день у одноразовій дозі 75-200 Гр). Найкращий терапевтичний ефект спостерігається при поєднанні променевої терапії та призначення глюкокортикоїдів [187, 188, 189, 190, 191]. Ефективність рентгенотерапії необхідно оцінювати впродовж 2 місяців після закінчення лікування [149]. E. Sisti та співавт. показали, що в жінок було більше шансів реагувати на таке лікування [25]. Завдяки даному поєднанню в деяких випадках можна уникати або відтермінувати хірургічне втручання [174, 192]. Клінічні випробування показали, що додавання антипроліферативних засобів (наприклад, мікофенолату натрію) може бути досить корисним для запобігання погіршення стану після припинення прийому стероїдів [144].

Протипоказаннями до застосування глюкокортикоїдів є вік молодше 18 років, наявність супутнього ЦД або порушення толерантності до вуглеводів, жовчно-кам'яна хвороба, активні захворювання печінки (гепатити, цироз), артеріальна гіпертензія важкого перебігу, хронічна коронарна хвороба серця та аритмії, виразкова хвороба шлунку або дванадцятипалої кишки, панкреатит, остеопороз, тромбофлебіт, порушення згортання крові, онкологічні та психічні захворювання тощо [149, 177, 180].

Завершене терапевтичне дослідження свідчить, що пригнічення активності рецепторів ІФР-1 моноклональними антитілами може бути ефективним і безпечним методом лікування активної ТАО [154].

Цілеспрямована біологічна терапія виявилась перспективною при застосуванні тепротумумабу, який зменшує проптоз, рітуксімабу (анти-CD20), що зменшує запалення та тоцілізумабу – потенційно корисного для обох цих параметрів [172, 193, 194, 195]. Крім того, тоцілізумаб не має

серйозних побічних ефектів та є корисним і безпечним терапевтичним засобом при лікуванні рефрактерних випадків [196].

Деякі автори вважають тоцілізумаб терапевтичним агентом [197], особливо, ефективним при резистентній до глюкокортикоїдів орбітопатії, тому його слід розглядати як препарат другої лінії завдяки вартості лікування або як першої лінії у пацієнтів з протипоказаннями до внутрішньовенної пульс-терапії. Препарат може контролювати активність захворювання і бути дуже ефективним для запобігання тяжкості прогресування захворювання [198, 199]. Як тепротумумаб, так і тоцілізумаб продемонстрували значуще зниження активності та тяжкості захворювання.

Рітуксімаб успішно застосовують для лікування активних ТАО, стійких до кортикостероїдів [146]. Препарат не заміняє внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном, але може бути корисним, як перспективна альтернатива, особливо у пацієнтів, резистентних до кортикостероїдів [200].

У подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні M. Salvi та співавт. продемонстрували поліпшені результати від застосування рітуксімабу порівняно з внутрішньовенним введенням метилпреднізолону. Рітуксімаб призначали внутрішньовенно 32 пацієнтам (в дозі 1000 мг двічі або 500 мг один раз) або метилпреднізолон (7,5 г). Через 24 тижні стан у всіх пацієнтів, в яких застосовували рітуксімаб, покращився порівняно з 69 % пацієнтів, яким вводили метилпреднізолон [176].

M.N. Stan та співавт. виконали проспективне рандомізоване дослідження, в якому брали участь 21 пацієнт з ТАО від активного та середнього перебігу до тяжкого, рандомізовані на дві інфузії рітуксімабу в дозі 1000 мг/добу або дві інфузії фізіологічного розчину з інтервалом у два тижні. Дослідження не відповідало цільовому обсягу вибірки та не продемонструвало значної переваги рітуксімабу порівняно з плацебо. Очевидно причиною була мала вибірка пацієнтів [201].

Рітуксімаб, моноклональне антитіло, яке розпізнає цільові CD20 + В-клітини, пройшов пілотні клінічні випробування з багатообіцяючими результатами в одних дослідженнях [176], тоді як в інших ефект був відсутнім [201].

Як правило, препарат добре переноситься. Найпоширенішими побічними ефектами є гіпотонія, тимчасові лихоманка та свербіж. Повідомлялося також про серйозні побічні явища, такі як васкуліт і раптова смерть; невиправдане використання рітуксімабу у популяції пацієнтів із АО, які мають активну форму хвороби від середньотяжкої до важкої впродовж 1 року або більше.

T.J. Smith та співавт. провели плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження 2-ої фази з оцінки ефективності тепротумумабу, в якому брали участь 88 пацієнтів з активною ТАО від помірної до важкої форми. Пацієнтам вводили інфузії тепротумумабу або плацебо кожні 3 тижні протягом 24 тижнів, у результаті відбулося зниження як показника клінічної активності, так і проптозу через 24 тижні. Побічні явища, такі як діарея та енцефалопатія Хашимото, на думку дослідників, були пов'язані з досліджуваним препаратом. Крім того, серед побічних ефектів були нудота та м'язові спазми, а у хворих на ЦД розвивалася гіперглікемія [202].

Особливо значущим було дослідження, в якому вперше медикаментозна терапія продемонструвала зменшення проптозу. R.S. Douglas та співавт. показали, що пацієнти з вищим базовим проптозом мали більшу реакцію на тепротумумаб, ніж пацієнти з нижчим базовим проптозом (у середньому зменшення 3,7 мм проти 2,6 мм). Спостерігалось також покращення проптозу в усіх стратифікованих групах [203, 204]. Дані дослідження III фази тепротумумабу підтвердили результати випробування II фази. Через 6, 12, 18 та 24 тижнів спостерігалася значна різниця у зменшенні проптозу між групою тепротумумабу та плацебо [205, 206].

Тепротумумаб може контролювати активність захворювання і дуже ефективний при запобіганні рецидиву та прогресування захворювання.

Інфліксимаб може бути корисним при важкій ТАО, стійкій до стероїдів і при декомпресії орбіти [172]. Підтвердженням ефективності тепротумумабу (моноклонального антитіла людини, націленого на рецептор ІФР-1) є також клінічні випробування, в яких реакція тепротумумабу на проптоз становила 83 % і були кращими показники клінічної активності, диплопії та якості життя порівняно з плацебо [204]. Ці дані аналогічні результатам досліджень інших авторів [202, 207, 208, 209].

Отже, застосування нових біологічних засобів продемонструвало значне зниження активності та тяжкості ТАО.

Проте є й суперечливі дані щодо ефективності лікування ТАО імунодепресантами (циклофосфаном, циклоспорином, азатиоприном). Ці препарати мають багато побічних ефектів, а переконливих доказів їхньої терапевтичної активності до цього часу не отримано, в зв'язку з чим їх не рекомендують для широкого застосування [149, 172].

Одним із можливих медіаторів патологічного процесу в орбітах є ІФР-1, тому для лікування запропоновано тривалодіючий аналог соматостатину октреотид. Октреотид (сандостатин), пригнічуючи секрецію гормону росту, знижує активність ІФР-1, а також гальмує дію останнього на периферії. Препарат призначають по 100 мкг/добу тричі підшкірно впродовж 3 міс. На сьогодні вважається перспективним застосування тривалодіючого аналогу – соматуліну (1 раз на 30 днів), що успішно пройшов клінічні випробування в Європі [149, 210].

Грунтуючись на ролі оксидативного стресу в патогенезі ТАО, запропоновано терапію антиоксидантними агентами [211, 212]. Дослідження підтверджують антиоксидантну роль ретинолу, в-каротину та вітаміну Е в орбітальних фібробластах у пацієнтів із ТАО.

Зв'язок статинів зі зниженою частотою ТАО у пацієнтів із ХГ та їхня вірогідна кореляція між частотою ХГ й загальним холестеринем і холестеринем ЛПНЩ свідчить про роль холестерину у розвитку ТАО. Тому,

на думку деяких авторів, лікування статинами може бути корисним для пацієнтів з ТАО як нова терапевтична перспектива [213].

Є пропозиції щодо використання симптоматичної терапії на стадії компенсації або субкомпенсації: захист рогівки за допомогою гелю чи вітамінних крапель, носіння темних окулярів, застосування препаратів, що поліпшують метаболічні процеси у тканинах (рибоксин, тауфон), нервово-м'язову передачу (прозерин).

У пацієнтів із «синдромом сухого ока», клінічні симптоми якого розвивалися на тлі тиреоїд-асоційованої орбітопатії, тривале застосування очних крапель на основі природної молекули ектоїну (EYE-t® Ektoin 0,5 %) дозволило покращити функціональні показники передньої частини ока та підвищити ефективність очних крапель на основі гіалуронату натрію. Це дозволяє рекомендувати застосування очних крапель для комплексного лікування ССО у хворих на ендокринну орбітопатію для покращення якості життя [214, 215].

При тяжкій ТАО консервативна терапія, яка можлива тільки в активній фазі, часто не дає бажаних результатів. У зв'язку з цим використовується хірургічне лікування, яке складається із 3 категорії хірургічних втручань: 1) операції на повіках у зв'язку з ураженнями рогівки і/або ретракцією повік; 2) коригуючі операції на окоорухових м'язах виконують за наявності диплопії та косоокості, псевдоретракції верхньої повіки, ураженнях рогівки, не зумовлених протрузією очного яблука; 3) хірургічну декомпресію орбіт виконують з метою усунення стиснення зорового нерва [216, 217, 218].

Р.П. Рончевич та співавт. представили власний метод декомпресії орбіти, клінічні спостереження і результати 30-річного застосування цього методу. 119 пацієнтів у віці від 17 до 73 років з тяжкими формами ТАО були прооперовані за авторською методикою декомпресії орбіти. В ході втручання відбувається часткова резекція трьох стінок зіниці, видаляється періорбітальна, інтраорбітальна та ретробульбарна жирові клітковини з одночасною корекцією деформації й рефракцією вій. Після операції в усіх

пацієнтів досягнуто значне зменшення екзофтальму (на 5-11 мм, в середньому на 7 мм), зниження внутрішньоочного тиску, істотне поліпшення функції екстраокулярних м'язів, відзначено також послаблення або зникнення суб'єктивних скарг. Отримані результати показують, що запропонований метод декомпресії орбіти дає дуже хороші й стабільні функціональні та естетичні результати у пацієнтів з тяжкою ТАО. Ці дані підтверджують й інші автори, наголошуючи на безпечності та ефективності довгострокових результатів функціональної та косметичної реабілітації ТАО [219, 220].

Хірургічна допомога пацієнтам з ТАО є недостатньою внаслідок недостатньої взаємодії офтальмологів, ендокринологів та оториноларингологів. Можливості використання ендоназальної ендоскопічної хірургії в суміжних анатомічних областях надзвичайно актуальні в даний час. Пріоритетним завданням оториноларингологів на сьогоднішній день є вивчення та розробка техніки трансназальних, трансетмоїдальних, трансфеноїдальних ендоскопічних хірургічних втручань на структурах основи черепа та орбіти з метою мінімізації інвазивності й підвищення ефективності лікування низки патологій, в тому числі ТАО. Для оцінки можливості хірургічного лікування ТАО – трансетмоїдальної декомпресії орбіти з метою корекції екзофтальму було обстежено 64 пацієнти при неефективності медикаментозного лікування. Прооперовано 90 орбіт (трансетмоїдальна декомпресія орбіти). В результаті в усіх пацієнтів у післяопераційному періоді була стійка позитивна динаміка, що виражалася в зменшенні екзофтальму та поліпшенні якості життя в зв'язку зі зникненням косметичного дефекту, проте в усіх пацієнтів спостерігали різного ступеня вираженості транзиторну або стійку післяопераційну диплопію. В жодного з пацієнтів не відзначено орбітальних інфекційних ускладнень або інших клінічно значущих інфекцій порожнини носа та навколососових пазух. У цьому дослідженні продемонстрована висока клінічна ефективність трансетмоїдальної декомпресії орбіти щодо регресу екзофтальму, який в

середньому зменшився в усіх пацієнтів на 5,1 мм, а рівень післяопераційної диплопії становив не менше ніж 20 % випадків [221].

Було запропоновано мініінвазивний трансорбітальний доступ, який дозволяє здійснити підхід до всіх стінок зіниці транскон'юнктивально, виконати декомпресію орбіти та ліпектомію без шкірних розрізів, досягти хороших косметичних і функціональних результатів. Завдяки інтраопераційному використанню нейронавігаційної системи було забезпечено виконання кісткової декомпресії орбіти в повному обсязі. На думку авторів, методика є перспективною і заслуговує на увагу фахівців [222].

Таким чином, наявність великої кількості способів лікування ТАО та поява нових свідчить про відсутність достатньо ефективного методу її лікування. Актуальністю проблеми є те, що ТАО – це автоімунне захворювання, яке схильне до рецидиву та часто потребує призначення повторних курсів терапії. Терапія ТАО багатокomпонентна, а тактика лікування залежить від активності та тяжкості ТАО, наявності супутньої патології й фази розвитку процесу. Один із пріоритетів у боротьбі з ТАО – це пошук нових методів і способів лікування, а також вдосконалення існуючих схем та програм.

Стандартизація сучасних підходів до терапії ТАО зумовлена особливою тяжкістю патологічного процесу, ураженням осіб працездатного віку та зниженням якості їхнього життя, а також незадоволенням результатами лікування.

1.4 Роль вітаміну D при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози

Упродовж останніх десятиліть особлива увага науковців акцентується на дослідженні неklasичних ефектів вітаміну D, зокрема його ролі в регулюванні проліферації клітин, диференціації та імунній модуляції,

оскільки зниження рівнів вітаміну D спостерігається при багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних з посиленням запалення і дерегуляцією імунної системи [121, 223, 224, 225, 226]. Відомо, що вітамін D впливає на функцію імунних клітин як набутого, так і вродженого імунітету, а також на антиген презентуючі клітини (АПК) [19, 119]. Він, ймовірно, супресує розвиток автоімунних реакцій та спричиняє протизапальну дію, промотуючи диференціацію дендритних і регуляторних Т-клітин й знижуючи Т-хелперну відповідь Th 17 та секрецію запальних цитокінів [124, 227]. Є свідчення, що дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний з вищим ризиком розвитку АЗЩЗ, але наразі незрозуміло, чи це відіграє особливу роль у патогенезі захворювання, чи є його наслідком. Біологічна дія вітаміну D опосередкована 1,25(OH)D₃. У клітинах-мішенях активна форма 1,25(OH)D зв'язується з рецептором вітаміну D (VDR), який є членом суперсімейства ядерних рецепторів гормонів [228]. Прямо та опосередковано, вітамін D контролює експресію (активація або супресія) від 200 до 500 генів (3-5 % геному людини), в тому числі гени, що відповідають за регуляцію клітинної проліферації, диференціації, апоптозу й ангиогенезу [121]. Рецептори 1,25(OH)₂D₃ широко представлені в організмі та виявлені більше ніж у 35 органах і тканинах. Кишківник, кісткова тканина, нирки, тканини мозку, простата, молочні залози та імунні клітини (включаючи В- і Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги та дендритні клітини) експресують рецептори вітаміну D і відповідають на дію 1,25(OH)D [124, 228]. Також існує активний метаболізм вітаміну D з імунними клітинами, оскільки деякі з них здатні продукувати 1-бета-гідроксилазу, фермент, що дозволяє локально перетворювати 25(OH)D в 1,25(OH)D, – його активну форму, без зворотної регуляції. Здатність імунних клітин метаболізувати вітамін D забезпечує фізіологічно високу місцеву концентрацію активного 1,25(OH)D, що сприяє його специфічній дії та обмежує небажані системні ефекти [19, 124, 224, 227]. Рецептор вітаміну D виявлено в бар'єрних клітинах ока і, за деякими даними, він посилює епітеліальну бар'єрну функцію рогівки через

регулювання щілинних з'єднань і щільного контакту. При дослідженні на мишах було виявлено зменшення запалення поверхні ока під впливом вітаміну D шляхом пригнічення міграції клітин Лангерганса в рогівку і зниження її неоваскуляризації [229].

Велика увага приділяється вивченню значення вітаміну D як імунного модулятора при АЗЦЗ [119, 230, 231, 232, 233, 234]. Так, в огляді Ch. Mele та співавт. узагальнено докази імуномодуючої дії вітаміну D на АЗЦЗ [123].

Останніми роками з'являється все більше епідеміологічних досліджень, в яких активно обговорюється взаємозв'язок між низькою забезпеченістю вітаміном D та розвитком автоімунних ендокринопатій, в тому числі ХГ [121, 235, 236, 237]. Результати багатьох з них доводять, що рівні вітаміну D у пацієнтів з ХГ нижчі, ніж у пацієнтів з неавтоімунними тиреоїдними захворюваннями [20, 226, 238, 239, 240, 241, 242, 243].

Для з'ясування ролі вітаміну D за ХГ важливо визначити чи впливають його рівні на розвиток цієї патології. Відсутність вірогідного зв'язку між вітаміном D та антитілами до рецептора ТТГ може підтвердити гіпотезу, що дефіцит вітаміну D може мати прямий вплив на ЩЗ [21, 243].

Вплив низького рівня вітаміну D на підвищення ризику розвитку ХГ підтверджено в декількох мета-аналізах [240, 241, 244]. При вивченні зв'язків між рівнями вітаміну D і ХГ більшість авторів повідомляють про низький рівень вітаміну D та його кореляцію з рівнем антитиреоїдних антитіл і ТТГ [240, 242, 244, 245]. Н. Zhang та співавт. виявили достовірний зворотний зв'язок між концентрацією вітаміну D (між вмістом 25(OH)D) у сироватці крові в когорті із 70 пацієнтів з ХГ та титром АТ рТТГ, підкресливши зв'язок між низьким рівнем вітаміну D й АЗЦЗ [246], що співпадає з результатами інших досліджень [240].

Результати 26 досліджень мета-аналізу підтвердили, що у пацієнтів із ХГ частіше спостерігається дефіцит вітаміну D, ніж у контрольній групі (ВШ = 2,24, 95 % ДІ 1,31–3,81, $p < 0,001$) (ВШ = 2,24, 95 % ДІ 1,31–3,81;

$p < 0,001$). Автори підкреслюють, що низький рівень вітаміну D може підвищити ризик розвитку ХГ, однак патогенетичні механізми залишаються нез'ясованими [240].

У мета-аналізі з вивчення асоціації вітаміну D і ХГ пацієнти з ХГ частіше мали дефіцит вітаміну D порівняно з контролями. Нижчі рівні 25(OH)D у сироватці крові були пов'язані з більшою частотою рецидивів ХГ. Отже, сироватковий 25(OH)D може бути незалежним чинником ризику для прогнозування рецидиву ХГ після припинення прийому анти tireoїдних препаратів [20]. У ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» пацієнти із захворюваннями ЩЗ мали значно нижчі рівні 25(OH)D в сироватці, ніж пацієнти з ХГ ($24,8 \pm 13,2$ нг/мл проти $29,4 \pm 13,3$ нг/мл; $p = 0,006$). Контроль статусу тютюнопаління і попереднього лікування радіоактивним йодом не впливав на статистично значущі відмінності. Низький рівень сироваткового вітаміну D був пов'язаний з діагнозом АО. Додавання вітаміну D може бути важливим для раннього лікування пацієнтів з ХГ [247].

Однак, у деяких дослідженнях отримано суперечливі дані щодо зв'язку між низьким рівнем вітаміну D в крові та АЗЩЗ [21, 124, 225, 238, 239, 240, 242, 243, 248]. Підвищений титр АТ рТТГ при ХГ [249, 250] може бути пов'язаний з низьким рівнем вітаміну D, тоді як зв'язок між концентрацією вітаміну D і титрами АТ-ТПО щитоподібної залози та АТ-ТГ відсутній [249].

T. Planck та співавт., незважаючи на вірогідно нижчі рівні вітаміну D у 219 пацієнтів з вперше діагностованою ХГ порівняно із загальною популяцією в цілому ($55,0 \pm 23,2$ проти $87,2 \pm 27,6$ нмоль/л, $p < 0,001$), не виявили взаємозв'язку між рівнями вітаміну D та рівнями вТ4, вТ3, АТ-ТПО і АТ рТТГ. Також не було різниці в концентрації вітаміну D у пацієнтів з рецидивом ХГ і ремісією захворювання. Рівень вітаміну D не впливав на лабораторні або клінічні показники ХГ. Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) в рецепторі вітаміну впливали на ризик розвитку ХГ через механізми, відмінні від зниження рівня вітаміну D. Автори наголошують, що це перше

дослідження взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і орбітопатією Грейвса [243].

В результаті дослідження 131 пацієнта з ХГ, серед яких було 119 жінок і 12 чоловіків віком від 29 до 62 років (середній вік 46 ± 8 років), на противагу дослідженню T. Planck та співавт. виявлено не тільки дефіцит 25(OH)D у групі пацієнтів з ХГ та ТАО в порівнянні з пацієнтами без АО, але й вірогідний зворотний лінійний (кореляційний) зв'язок між АТ рТТГ та 25(OH)D у загальній групі хворих з ТАО, що вказує на роль останнього в автоімунних процесах при АО. З меншим рівнем 25(OH)D корелюють вищі значення АТ рТТГ. Ці дані співпадають з результатами інших дослідників щодо кореляції вищих рівнів антитиреоїдних антитіл з дефіцитом вітаміну D при АЗЩЗ [243].

Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та автоімунною патологією ЩЗ встановлено при обстеженні 119 осіб: 62 хворих з автоімунною тиреоїдною патологією, 32 хворих без автоімунної тиреоїдної патології (дифузний вузловий нетоксичний зоб) і 25 здорових осіб. Підтвердженням автоімунної патології ЩЗ була наявність ДТЗ або АІТ з підвищеними титрами АТ-ТПО і/або АТ рТТГ. Дефіцит вітаміну D встановлено у 82,9 % (78/94) пацієнтів із захворюваннями ЩЗ різного генезу. Водночас серед осіб контрольної групи цей показник становив 64 % (16/25). Водночас серед хворих з автоімунною патологією ЩЗ частота дефіциту вітаміну D сягала 88,7 % (55/62). Найчастіше дефіцит вітаміну D спостерігався у хворих на АІТ – у 94,1 % (32/34). Серед хворих на ХГ дефіцит вітаміну D зафіксовано у 82,1 % (23/28). Наявність антитиреоїдних антитіл достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, ніж в осіб з нормальним вмістом вітаміну D у крові (70,5 % проти 43,8 %; $p < 0,05$). У хворих на ДТЗ показники ТТГ становили 0,07 МО/л за вмісту вітаміну D < 20 нг/мл і 2,9 МО/л за вмісту вітаміну D > 20 нг/мл. У пацієнтів без автоімунної тиреоїдної патології не спостерігали залежності між рівнями ТТГ і вмістом

вітаміну D у крові. При цьому не встановлено кореляції між рівнем вТ4 і забезпеченням організму вітаміном D в усіх обстежених [251].

При порівнянні рівня вітаміну D у сироватці крові та оцінці співвідношення вмісту вітаміну D із функціональним станом ЩЗ і титром АТ рТТГ в обстежуваних пацієнтів із ХГ виявили вірогідно нижчий рівень 25(ОН)D порівняно з показниками контрольної групи. Рівні ТТГ і титри АТ рТТГ вірогідно відрізнялися між групою пацієнтів із ХГ з дефіцитом вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) та групою хворих на ХГ без дефіциту вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ нг/мл). Об'єм ЩЗ істотно не відрізнявся між цими групами хворих. Автори вважають, що рівень вітаміну D у сироватці крові вірогідно взаємопов'язаний із вмістом ТТГ і титром АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ [252]. G. Muscogiuri та співавт. при обстеженні 168 пацієнтів похилого віку (середній вік 82 роки) продемонстрували вірогідно більшу поширеність АЗЩЗ серед пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (рівень $25(\text{OH})\text{D} < 50$ нмоль/л) ($p = 0,002$) й вірогідну кореляцію між рівнями 25(ОН)D та антитиреоїдними антитілами [253].

Серед когорти пацієнтів з ХГ і найнижчими рівнями вітаміну D (група з $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) вірогідно найвищі середні титри АТ рТТГ. Згідно з отриманими результатами встановлено вірогідну кореляцію між вмістом вітаміну D в сироватці крові й рівнями ТТГ та АТ рТТГ [252]. J. Ma та співавт. підкреслюють, що чим нижчий рівень вітаміну D у пацієнтів з АЗЩЗ, тим вищий ризик розвитку захворювання. Низький рівень вітаміну D асоціюється з підвищеним титром АТ-ТПО при ХГ, що передбачає можливий зв'язок між станом вітаміну D і підвищеною захворюваністю на ХГ [239].

У мета-аналізі, який охоплював 20 досліджень «випадок-контроль», при оцінці взаємозв'язку між рівнями вітаміну D та АЗЩЗ на підставі даних систематичних літературних оглядів, виявлено, що пацієнти із АЗЩЗ і ДТЗ мали нижчі рівні й частіший дефіцит 25(ОН)D у сироватці крові в порівнянні з особами контрольної групи. Крім того, аналіз підгруп показав, що ДТЗ

частіше спостерігали у пацієнтів з низьким рівнем і дефіцитом 25(OH)D. Критерієм дефіциту вітаміну D був рівень 25(OH)D < 25-50 нмоль/л. Автори роблять припущення щодо зв'язку поширеності недостатності 25(OH)D з розвитком АЗЩЗ і ХГ [252]. Ці дані підтвержені і в інших дослідженнях [223, 242], хоча в них не спостерігалось зв'язку між рівнями вітаміну D, АТ рТТГ та АТ-ТПО [226, 243].

В одномоментному перехресному дослідженні вмісту вітаміну D у крові та його можливого впливу на перебіг захворювання у 57 пацієток із ХГ, обстежених розподілили на дві групи, залежно від стану компенсації тиреотоксикозу. 1-шу групу було сформовано з 23 жінок із ХГ у стані тривалої (понад 6-9 місяців) компенсації тиреотоксикозу; 2-гу групу – із 34 пацієток у стані декомпенсації ХГ. Тривалість захворювання в обох групах не відрізнялася і складала від 6 місяців до 3 років. Протягом того самого періоду були обстежені 25 практично здорових жінок без порушення функції ЩЗ і без підвищених титрів АТ рТТГ. Пацієтки із ДТЗ не відрізнялися за віком і тривалістю захворювання. Водночас у жінок у стані декомпенсації тиреотоксикозу спостерігався знижений рівень ТТГ ($0,008 \pm 0,003$ МО/л) і підвищений рівень вТ4 ($2,27 \pm 0,39$ нг/дл) порівняно з обстеженими двох інших груп. Крім того, в жінок з некомпенсованим тиреотоксикозом спостерігався вірогідно вищий рівень АТ рТТГ ($11,8 \pm 2,3$ МО/л). У ході дослідження встановлено, що вміст вітаміну D у крові виявився достовірно нижчим у пацієток із ХГ в стані декомпенсації на час обстеження порівняно з групою жінок із ХГ у стані стабільної компенсації тиреотоксикозу та контрольною групою. Водночас не встановлено достовірних відмінностей між рівнем вітаміну D у жінок із ХГ у стані компенсації та контрольною групою. Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність у пацієток із ХГ в стані декомпенсації тиреотоксикозу значущого зворотного зв'язку між вмістом вітаміну D і рівнем АТ рТТГ. Отримані результати вказують на асоціацію між дефіцитом

вітаміну D і тиреоїдною дисфункцією, спричиненою автоімунним процесом [254].

Наразі в декількох генетичних дослідженнях встановлено зв'язок між схильністю до автоімунних порушень ЩЗ та поліморфізмом генів рецептора вітаміну D, білка вітаміну D, 1-альфа-гідроксилази та 25-гідроксилази. Оскільки виявлено, що поліморфізми генів VDR асоціюються з АЗЩЗ, факти свідчать про зв'язок дефіциту вітаміну D з АЗЩЗ або через генний поліморфізм, або через чинники навколишнього середовища [44, 255, 256, 257, 258, 259]. Слід зауважити, що деякі дані не підтверджують цей зв'язок. Тому метою наступного дослідження стала оцінка вмісту вітаміну D у хворих з автоімунною патологією ЩЗ у порівнянні з пацієнтами без такої патології та контрольною групою здорових осіб. Вміст вітаміну D визначено у 62 хворих з автоімунною тиреоїдною патологією (ХГ та автоімунний тиреоїдит), у 32 хворих без автоімунної тиреоїдної патології (дифузний і вузловий нетоксичний зоб) і у 25 здорових осіб. Дефіцит вітаміну D встановлювали при рівнях нижче 20 нг/мл. У всіх обстежуваних визначали функціональний стан ЩЗ і вміст антитіл до ЩЗ. Частота дефіциту вітаміну D була достовірно вищою в пацієнтів з АЗЩЗ порівняно зі здоровими особами (88,7 % проти 64 %; $p < 0,05$). У пацієнтів з автоімунною тиреоїдною патологією частота дефіциту вітаміну D була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами з нормальним титром антитиреоїдних антитіл (88,7 % проти 71,9 %; $p < 0,05$). Недостатність вітаміну D перебуває в кореляції з наявністю антитиреоїдних антитіл ($p < 0,05$). Достовірно нижчі рівні вітаміну D встановлені в пацієнтів з АЗЩЗ, в яких були підвищені титри антитіл до ЩЗ. Це свідчить про участь вітаміну D у патогенезі АЗЩЗ, тому враховуючи доступність і мінімальні побічні ефекти, рекомендується включати до курсу лікування хворих з автоімунною тиреоїдною патологією препарати вітаміну D [260].

У рандомізованому контрольованому дослідженні в результаті оцінки впливу добавок вітаміну D у пацієнтів з нещодавно діагностованим АЗЩЗ

було показано сприятливий вплив добавок на цю патологію, що підтверджується значним зменшенням титрів АТ-ТПО [261]. Y. Simsek та співавт. після введення вітаміну D в дозі 1000 МО/добу протягом місяця у пацієнтів з АЗЩЗ та дефіцитом вітаміну D ($p = 0,02$ та $p = 0,03$ відповідно) також спостерігали сприятливий вплив препарату на титри АТ-ТПО та АТ-ТГ. Отже, оскільки добавки вітаміну D зменшують титри АТ-ТПО щитоподібної залози у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, у майбутньому вітамін D може стати частиною лікування АЗЩЗ, особливо у пацієнтів з недостатністю вітаміну D [262]. M.Z. Miteva в огляді літератури висвітлила зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком АЗЩЗ та узагальнила позитивні результати, пов'язані з додатковим призначенням вітаміну D в окремих дослідженнях, що проявлялось у зниженні рівнів тиреоїдних антитіл і супресії автоімунної реакції [32]. Добавки вітаміну D були безпечним та економічним підходом до поліпшення функції ЩЗ та могли захищати залозу від розвитку захворювань [263]. Оцінюючи вплив щоденного додаткового призначення вітаміну D на рецидив ХГ було обстежено 210 хворих на ХГ з дефіцитом вітаміну D. 60 пацієнтів отримували холекальциферол в дозі 1000-2000 МО/добу, тоді як 150 – ні. Спостереження за пацієнтами тривало принаймні впродовж одного року після припинення прийому антитиреоїдного препарату. Частота рецидивів між групами була наступною: 38 % проти 49 % відповідно. Але рецидиви спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які не приймали вітамін D (7 місяців проти 5 місяців, $p=0,016$). На основі отриманих даних автори підкреслюють, що щоденне вживання добавки вітаміну D може мати захисний ефект від рецидиву ХГ [235]. Протективну роль вітаміну D висвітлюють і в інших проспективних дослідженнях [264]. Проте, K.V. Knutsen та співавт. у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні пацієнтів з Південної Азії, Близького Сходу та Африки, які мали низький початковий (базовий) рівень вітаміну D, не підтвердили, що добавки вітаміну D в дозі 25 мкг/добу або 10 мкг/добу, протягом 16 тижнів у

порівнянні з плацебо впливали на рівень АТ-ТПО [265]. Інші автори також не спостерігали сприятливого впливу вітаміну D на титри АТ-ТПО та АТ-ТГ [266].

G. Bizzaro та Y. Shoenfeld, враховуючи рекомендації дослідників щодо добавки вітаміну D пацієнтам з АЗЩЗ вважають, що подібні добавки можуть призвести до гіперкальціємії у хворих на хронічну хворобу нирок і пацієнти можуть отримати неправдиві запевнення щодо ефективності від призначення вітаміну D. Тому, на думку авторів, необхідні подальші додаткові дослідження для зменшення потенційного ризику, перш ніж починати розглядати вітамін D як ефективне лікування, рекомендоване для АЗЩЗ [267].

Зв'язок між виникненням підвищеного титру АТ рТТГ і дефіцитом вітаміну D, ймовірно, пов'язаний зі збільшенням АЗЩЗ. Пацієнти з ХГ, які не палять, на тлі прийому вітаміну D частіше досягали імунологічної ремісії, ніж ті, хто палить [268].

Отже, у багатьох дослідженнях встановлено зв'язок дефіциту вітаміну D з АЗЩЗ. Доведено, що рівень вітаміну D у пацієнтів з АЗЩЗ, включаючи ХГ, був нижчим, ніж у пацієнтів із неавтоімунними тиреоїдними захворюваннями. Водночас в окремих статтях повідомлялось про відсутність такої залежності.

Суперечливість даних літератури та відсутність обґрунтованих висновків частково пояснюється обмеженнями в дизайні досліджень, неоднорідністю досліджуваної популяції, сезонними варіаціями у заборі крові, внутрішньометодовою аналітичною мінливістю аналізів, що впливає на рівень вітаміну D, а різні визначення дефіциту/недостатності вітаміну D сприяють суперечливим результатам.

Враховуючи суперечливість даних щодо ролі 25(ОН)D при АЗЩЗ, необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження для з'ясування його потенційної користі при лікуванні пацієнтів з АЗЩЗ та ТАО.

1.5 Роль селену у патогенезі хвороби Грейвса та тиреоїд-асоційованої орбітопатії

Селен (Se), винайдений понад 200 років тому шведським хіміком Й.Я. Берцеліусом, наразі продовжує викликати надмірну зацікавленість як у дослідників, так і у практикуючих лікарів [269]. Він є важливим мікроелементом для життя людей та тварин і складовою більше ніж 50 селенопротеїнів. Селенопротеїни, що містять залишки селеноцистеїну в складі амінокислотних ланцюгів, виконують численні життєво необхідні функції, а саме захист ЩЗ від оксидативного стресу завдяки долучення вільних радикалів кисню, які утворюються при продукції тиреоїдних гормонів [270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279].

Підвищена зацікавленість щодо визначення ролі селену та селенопротеїнів у розвитку АЗЩЗ, зокрема ХГ та ТАО й оцінки ефективності застосування селеновмісних препаратів при цих патологічних станах [275, 280, 281, 282], полягає, в першу чергу, в нейтралізації надлишку H_2O_2 й реактивних форм кисню, що виробляються під час синтезу тиреоїдних гормонів і в, значно, більшій кількості – при патологічній гіперактивності ЩЗ [275, 283]. За таких умов зростає необхідність у пропорційно великій кількості Se для захисту ЩЗ від ушкодження супероксидом [271, 282]. Виражений дефіцит Se призводить до зниження розщеплення пероксиду всередині клітин ЩЗ, посилення некрозу клітин ЩЗ та інвазії макрофагів з подальшим вивільненням накопичених гормонів ЩЗ і розвитком гіпертиреозу. Дефіцит Se може посилювати ефекти дефіциту йоду, вітаміну А, заліза та впливати на розмір ЩЗ [282]. Відомо, що синтез і регуляція екскреції тиреоїдних гормонів напряду залежать від надходження йоду та селену [284].

Загальний вміст Se в організмі людини залежить від його наявності в продуктах харчування [276]. Основними джерелами Se є м'ясні продукти (31 %), риба та морепродукти (19 %), макаронні вироби або рис (12 %), хліб

або крупи (11 %), яйця, бразильські горіхи, висівки [275, 285, 286]. Однак, приготування страв та їхня обробка суттєво впливають на кінцевий вміст селену. Наприклад, очищені злакові втрачають 50-75 % селену, а кип'ятіння зменшує його вміст на 45 % [271].

Донині накопичена значна доказова база, яка свідчить про важливість Se та селенопротеїнів для нормального функціонування ЩЗ [287, 288, 289]. Серед усіх тканин ЩЗ має найвищу концентрацію Se на одиницю маси [290]. Майже 15 % населення світу страждає від дефіциту Se, але споживання його різниться [291, 292].

Адекватне функціонування ЩЗ забезпечують декілька груп селенопротеїнів, які експресуються в тиреоцитах: цитоплазматичні, плазмові та фосфоліпідні GPx, дейодиназа I типу (D1), тіоредоксинредуктаза (TrxRs) та селенопротеїн P [271, 293, 294]. Ще одна група селенопротеїнів, що відіграє важливу роль у тиреоїдному гомеостазі, – ферменти родини дейодиназ, які забезпечують процес послідовної деградації молекули T4 як через каскадний шлях утворення його похідних – T3, зворотного, або реверсивного T3, дийодтиронінів, монойодтиронінів і тироніну, так через руйнування кон'югат тиреоїдних гормонів із залишками сірчаної та глюкуронової кислот, а також продуктів окиснювального дезамінування й декарбоксілювання тиреоїдних гормонів [295, 296].

Дефіцит Se призводить до зменшення експресії та активності ферментів, які беруть участь у регуляції окиснювально-відновного процесу та захисті від окислювальних пошкоджень, тіоредоксинредуктази, що викликає збільшення рівня T4 та зниження рівня T3. Нещодавно M. Kawai та співавт. підтвердили, що діти з важким дефіцитом Se мали високий рівень вT4, який знижувався при додаванні Se [297].

В Європі середнє споживання Se становить 40 мкг/добу, в США – 93 мкг/добу для жінок і 134 мкг/добу для чоловіків. Верхній допустимий рівень споживання складає 400 мкг/добу в США і 300 мкг/добу в Європі [298]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, жінки повинні отримувати

60 мкг/добу, чоловіки – 70 мкг/добу, діти – 1 мкг/кг маси тіла (від 0 до 4 міс. – 10 мкг, від 12 міс. до 4 років – 15 мкг) [299].

За штучного забезпечення організму Se використовують як його неорганічні сполуки у вигляді селеніту або селеніту натрію, так і органічні, які є безпечнішими [275].

Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) і Європейська група з вивчення орбітопатії рекомендують призначати селен у дозі 300 мкг/добу впродовж 6 місяців хворим на ХГ із орбітопатією. Це призводить до значного зменшення очної симптоматики, поліпшення якості життя хворих і забезпечує профілактику прогресування захворювання [149].

Недостатнє забезпечення Se зареєстровано практично в усіх регіонах України [289]. Найвище забезпечення Se в Польщі, концентрація в сироватці крові складає 111,1 мкг/л, тоді як для повної експресії в плазмі потрібні глутатіон пероксидази (GPX) як мінімум 90,0 мкг/л Se [300].

До початку 1980-х років найнижчими в світі були рівні Se в Фінляндії. Після реалізації загальнонаціональної програми збагачення сільськогосподарських добрив показники забезпечення Se нормалізувались [301].

Навіть відносний дефіцит Se (< 45 мкг/добу) може негативно впливати на здоров'я людини, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, АЗШЗ тощо [16, 271, 275, 302, 303, 304, 305, 306].

Результати епідеміологічних досліджень пов'язують підвищений ризик ХГ із низьким рівнем Se. За ХГ добавки Se можуть призвести до швидшої ремісії гіпертиреозу та поліпшення якості життя й симптомів ТАО у пацієнтів із легкими формами захворювання [286, 305, 306]. Т. Bednarczuk та співавт. також рекомендують використовувати добавки Se у пацієнтів з легкою короткотривалою орбітопатією, оскільки це може зменшити запалення та специфічні очні симптоми, а також дозволить досягти помітного поліпшення якості життя, характерного для захворювання. Проте вплив добавок Se на орбітопатію середнього та важкого ступеня залишається

поки що нез'ясованим [298]. Крім того, при виникненні рецидиву ХГ додавання Se в добовий раціон може підвищити ефективність антитиреоїдних препаратів [286], поліпшити самопочуття пацієнтів та зменшити титри АТ-ТПО й посилити відновлення біохімічних показників гіпертиреозу [15, 307, 308].

Перше проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження Se у пацієнтів з ХГ було виконано у Швеції, в районі з дефіцитом Se. Пацієнти з нещодавно діагностованою ХГ були рандомізовані на отримання антитиреоїдних препаратів у поєднанні з Se (200 мкг/добу у вигляді дріжджових таблеток) або плацебо протягом 9 місяців у режимі «блокуй і заміщуй». Спостерігали поліпшений біохімічний контроль дисфункції ЩЗ. Основними біохімічними показниками були зменшення вТ4 через 18 та 36 тижнів і підвищення рівня ТТГ через 18 тижнів [15]. Подібні результати повідомили L. Wang та співавт., які провели перспективне дослідження в Китаї. Пацієнтам з рецидивуючою ХГ призначали антитиреоїдний препарат (метимазол) як монотерапію або в комбінації з селенітом протягом 6 місяців [308]. У пацієнтів, які отримували добавки Se було виявлено значно нижчий рівень АТ рТТГ (2,4 МО/л проти 5,6 МО/л, $p = 0,04$). Через 6 місяців у групі Se виявлено значно вищий відсоток пацієнтів з нижчим рівнем АТ-ТТГ (19,0 % проти 0 %, $p = 0,016$). Отже, добавки Se можуть посилити дію антитиреоїдних препаратів [308]. Ці результати узгоджуються з висновками італійських дослідників. Для лікування ХГ впродовж 3-місячного дослідження короткотермінових ефектів Se на тлі консервативної терапії антитиреоїдними препаратами (метимазол) у 30 пацієнтів з вперше виявленою ХГ і адекватною напочатку концентрацією Se в сироватці крові (100 нг/мл) призначали антитиреоїдний препарат (метимазолом у режимі титрування) як монотерапію або в комбінації з Se (166 мкг/добу селенометіоніну). Пацієнти були рандомізовані на дві групи терапії: 1 група – метимазол + Se (в середньому 166 мкг/добу); 2 група – метимазол. У групі пацієнтів, які приймали селенометіонін

протягом 3 місяців, відзначалося збільшення його концентрації в сироватці крові, що зберігалось на достовірно вищому рівні впродовж 90 днів терапії. Автори вважають, що Se може бути корисним для пацієнтів із селендефіцитних регіонів, а також для тривалого лікування АЗЩЗ. Проте необхідно зауважити, що протягом перших 3 місяців терапії добавки Se не впливали на клінічні показники та рівень гормонів ЩЗ [16].

На тлі відносно легкого селенодефіциту у дітей грудного віку та пацієнтів віком понад 65 років знижується співвідношення рівнів Т3 і Т4. Такий тиреоїдний дисбаланс визначався при рівні Se в крові нижчому, ніж 0,9 мкмоль/л [309]. У шотландському дослідженні встановлено, що цей тиреоїдний дисбаланс корелював зі зниженням рівня Se в плазмі крові населення країни після заміни багатой Se пшениці з Канади і США на селенодефіцитне зерно з європейських країн [291]. Частота автоімунних захворювань є вищою саме в селенодефіцитних регіонах [305, 310].

Заслуговує на увагу той факт, що низькі рівні Se спостерігаються навіть у новонароджених дітей, матері яких страждають від автоімунних тиреопатій [16, 305]. При оцінці рівнів Se в плазмі крові гіпертиреоїдних вагітних жінок і дослідженні зв'язку між концентрацією Se та рівнем гормонів ЩЗ у досліджуваній популяції, яка налічувала 107 вагітних: 70 здорових вагітних (група 1) та 37 вагітних із гіпертиреозом (група 2) виявлено, що рівні вТ3 і вТ4 у плазмі крові були значно вищими, а рівні ТТГ та Se були значно нижчими у групі 2, ніж у групі 1 ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав позитивну кореляцію між Se і вТ4 у групі 1 та ТТГ у групі 2 ($p < 0,05$). Зниження рівня антиоксидантного мікроелементу Se в материнській сироватці гіпертиреоїдних вагітних у порівнянні зі здоровими вагітними підтверджує гіпотезу, що гіпертиреоз асоціюється зі зниженою антиоксидантною реакцією [290].

Є дані щодо імуномодулюючих ефектів Se, які можуть полягати у збільшенні кількості активованих Т-лімфоцитів і регулюванні експресії

Th1/Th2 цитокінів [271, 276], зменшенні вивільнення запальних цитокінів, С-реактивного білка при АЗЩЗ.

У Стокгольмському дослідженні з оцінки впливу фармакотерапії Se на імунні механізми, рівень тиреоїдних гормонів, депресії та тривоги у 38 пацієнтів з вперше виявленою ХГ, які раніше не отримували терапію, пацієнти були рандомізовані на дві групи: 1) тиреостатична терапія за схемою «блокуй і заміщуй» + 200 мкг селену; 2) тиреостатична терапія за схемою «блокуй і заміщуй» + плацебо. Оцінювали рівні ТТГ, вТ4, вТ3, АТ-ТПО, АТ рТТГ напочатку і через 6, 18, 36 тижнів після терапії. У групі пацієнтів, які отримували Se, реєстрували достовірно більш значуще зниження рівнів вТ4 на 18-й та 36-й тижні терапії, рівень ТТГ достовірно більш значуще зростав у цій групі на 18-му тижні після терапії. Таким чином, застосування Se може призводити до поліпшення компенсації біохімічних показників при АЗЩЗ [15].

Незважаючи на велику кількість досліджень щодо ролі дефіциту Se в розвитку тиреопатій та ефективності їхнього використання при лікуванні останніх [311, 312, 313], наразі відсутні міжнародні клінічні настанови про призначення селеновмісних препаратів. Дискусія стосовно доцільності та ефективності їхнього використання продовжується в рамках міжнародних наукових конференцій. Єдиними офіційними настановами є рекомендації EUGOGO, в яких рекомендується призначення селеновмісних препаратів у дозі 200 мкг/добу протягом 6 місяців за «м'яких» форм тиреоїдасоціюваної орбітопатії.

У роботах останніх років визначено цілий ряд можливих механізмів, за допомогою яких Se може позитивно впливати на перебіг ХГ, а саме: 1) гальмівний вплив експресії молекул HLA-DR на тиреоцитах; 2) суттєве зниження концентрації АТ рТТГ та АТ-ТПО; 3) запобігання порушенню регуляції клітинного імунітету та функції В-клітин; 4) нейтралізація активних форм кисню і пригнічення окиснювально-відновних процесів, необхідних для активації, диференціювання та дії лімфоцитів, макрофагів,

нейтрофілів, природних клітин-кілерів, які беруть участь в орбітальному запаленні; 5) інгібування експресії прозапальних цитокінів; 6) гальмування синтезу простагландинів і лейкотрієнів [270, 271, 307, 314].

З'явилися дані про значення Se для забезпечення тиреоїдного гомеостазу, роль селенодефіциту в патогенезі АЗЩЗ та ефективність застосування селеновмісних препаратів у лікуванні тиреопатій аутоімунного генезу [315].

Як показали результати дослідження випадок-контроль, рівень Se особливо низький у пацієнтів із ХГ при поєднанні з орбітопатією, що може вказувати на те, що дефіцит Se є незалежним чинником ризику розвитку ТАО, а застосування селеновмісних препаратів, ймовірно, здатне запобігти її розвитку та покращити перебіг захворювання [316]. Корекція рівня Se покращує лікування захворювання [307]. Дослідження австралійських вчених співзвучне з вищевказаними даними, що зниження Se відбувалося тільки в пацієнтів з ХГ і поєднаною ТАО [317]. Доведено, що в пацієнтів із ХГ відзначається негативна кореляційна залежність між рівнем АТ-рТТГ і концентрацією Se в плазмі, а призначення сполук селену покращує перебіг захворювання [316, 317, 318, 319].

Неінвазивне лікування, включаючи внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів та орбітальне опромінення, як правило, пропонують пацієнтам із середньою вираженістю ТАО. Користь внутрішньовенних глюкокортикоїдів при легкій ТАО обмежена і не виправдовує ризиків від лікування. Враховуючи роль оксидативного стресу в патогенезі АО, запропоновано в якості антиоксидантного засобу Se (селеніт натрію). Уже через 6 місяців після початку лікування у хворих, які додатково отримували селеніт натрію, суттєво покращилася якість життя, знизилось ураження очей та значно сповільнилось прогресування орбітопатії. Отже, селеніт натрію покращує перебіг легкої ТАО та запобігає погіршенню стану порівняно з плацебо [286].

P. Johansson та співавт. спостерігали пришвидшення виписки госпіталізованих хворих зі стаціонару при призначенні їм добавок Se [320].

Для вивчення ефектів селенметіоніну в складі консервативної терапії ХГ були досліджені 28 пацієток у віці від 19 до 52 років з вперше виявленою ХГ легкого або середньотяжкого перебігу, яким планувалося призначення тиреостатичної терапії протягом 12 місяців. Пацієнтки були рандомізовані на дві групи: 1) тиреостатична терапія + Se (200 мкг); 2) тиреостатична терапія. Напочатку та впродовж кожних 3-х місяців спостереження оцінювали такі показники, як ТТГ, вТ4, вТ3, АТ-ТПО і АТ рТТГ, також проводили УЗД ЩЗ, оцінювали об'єм та ехогенність паренхіми ЩЗ. Період спостереження склав 18 місяців (12 місяців терапії, 6 місяців спостереження після відміни тиреостатичної терапії, Se відміняли через 15 місяців після спостереження). В результаті дослідження не отримано статистично значущих відмінностей між групами терапії ХГ за швидкістю досягнення еутиреозу в динаміці показників АТ рТТГ та АТ-ТПО протягом усього періоду спостереження, в частоті розвитку рецидиву захворювання протягом 6 місяців після відміни терапії. Було зроблено висновок, що застосування селену в фармакологічних дозах (200 мкг/добу) у рамках комплексної терапії ХГ протягом 12 місяців не призводило до статистично значущого ефекту щодо клінічних результатів ХГ, а також не супроводжувалося позитивним «автоімунним» ефектом [274]. N. Dehina та співавт. не підтверджують і не спростовують ефекту від призначення добавок Se пацієнтам з АО [294].

При вивченні вмісту селену в крові хворих на ХГ під час антитиреоїдної терапії в поєднанні з тривалим використанням селеновмісних препаратів встановлено, що у 54 % пацієнтів з ХГ, незалежно від наявності ТАО, спостерігається виражений селенодефіцит [318, 319, 321].

Для оцінки ефекту комбінованого використання метимазолу та Se при лікуванні ХГ обстежено 103 пацієнтів з вперше діагностованим гіпертиреозом за ХГ, які були рандомізовані на 2 групи з моно- та

комбінованою терапією (метимазол і метимазол + Se). Після лікування протягом 6 місяців відбувалося значне зниження рівнів вТ3, вТ4, АТ рТТГ, АТ-ТПО, та АТ-ТГ в обох групах разом із помітним підвищенням рівня ТТГ. Крім того, порівняно з групою пацієнтів, які приймали лише метимазол, спостерігалось більше поліпшення цих показників у групі метимазол + Se. Автори припускають, що поєднане використання метимазолу та Se може покращити активність ЩЗ у пацієнтів, а це може забезпечити ефективну терапію для лікування ХГ за клінічних умов [322].

Результати перспективних досліджень з оцінки частоти ремісій/рецидивів після антитиреоїдної терапії при додаванні Se, суперечливі. L. Wang та співавт. продемонстрували вищі показники ремісії у пацієнтів з рецидивуючою ХГ за добавки Se (52,3 % проти 25,0 %), роблячи таким чином висновок, що добавки Se можуть посилити ефект антитиреоїдної терапії [308]. На відміну від цього, G.J. Kahaly та співавт. повідомили про майже однакові показники ремісії в групах Se та плацебо (41 % проти 45 % відповідно) [323] в результаті подвійного сліпого, плацебо контрольованого, рандомізованого дослідження добавок Se у пацієнтів з ХГ та достатнім рівнем Se. Крім антитиреоїдного препарату (метимазол у режимі титрування), пацієнти протягом 6 місяців отримували або селеніт натрію (300 мкг/день), або плацебо. Під час лікування сироваткові концентрації гормонів ЩЗ, та автоантитіла до ЩЗ знижувались, хоча і без статистично значущих відмінностей між цими двома групами пацієнтів, які отримували плацебо та селеніт. Тому автори прийшли до висновку, що додаткове призначення Se не впливало на захворювання або частоту рецидивів у хворих на ХГ [323].

Американська тиреоїдна асоціація (АТА) та Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) не виявили достатньо доказів, що дозволяють призначати добавки Se для лікування гіпертиреозу Грейвса [11, 324]. ЕТА / EUGOGO рекомендують застосовувати добавки Se впродовж 6-місячного періоду пацієнтам з легким перебігом ТАО короткої тривалості, оскільки це може

покращити очні симптоми та якість життя і запобігти прогресуванню ТАО до важчих форм [11]. АТА не підтримує цю рекомендацію, оскільки американські пацієнти, як правило, не страждають від дефіциту Se, отже, не потребують його добавок.

Члени ЄТА були запрошені взяти участь в Інтернет-опитуванні щодо вивчення використання Se у хворих на ХГ з ТАО і без неї [325]. 38 % респондентів рекомендують добавки Se при ХГ, і майже всі респонденти (94 %) рекомендують добавки Se при ТАО (як пацієнтам з легкою, так і з середньою та важкою формами).

Щодо гіпертиреозу є докази на підтвердження можливого використання Se як допоміжного засобу у пацієнтів з його дефіцитом при анти тиреоїдній терапії. J. Calissendorff та співавт. [15] провели рандомізоване клінічне випробування, в якому було показано, що Se забезпечує сприятливий ефект з точки зору контролю гіпертиреозу у когорті пацієнтів із дефіцитом Se, які отримували метимазол та L-тироксин, відповідно до режиму «блокуй і замішуй». В іншому РКД, виконаному у пацієнтів із достатнім вмістом Se, не спостерігали сприятливого ефекту Se в аналогічній ситуації [16]. На основі результатів цих досліджень можна зробити висновок, що добавки Se можуть бути запропоновані пацієнтам із гіпертиреозом Грейвса лише за умови документального підтвердження дефіциту Se.

Відносно ТАО, є чіткі докази корисного ефекту Se, отримані в результаті великого рандомізованого клінічного дослідження, виконаного EUGOGO у пацієнтів з легким перебігом ТАО. Тому, як пропонують в опублікованих керівництвах EUGOGO [148, 149], 6-місячний курс препаратів Se може бути запропонований лише пацієнтам із легким перебігом ТАО.

Проаналізовано представлену в наукових публікаціях доказову базу, яка свідчить про значущість Se для забезпечення нормального функціонування ЩЗ. Наведено сучасні дані про участь Se в утворенні

тиреоїдних гормонів, їхньому розподілі по органах і системах та в периферичному метаболізмі. Конкретизовано роль основних селенопротеїнів, що беруть участь у цих процесах [16].

Таким чином, результати досліджень останніх років визначили дефіцит Se як один із чинників підвищеного розвитку та прогресування АЗЩЗ, що вказує на необхідність запровадження заходів селенопрофілактики в регіонах із недостатнім споживанням цього мікроелементу. В свою чергу, селеновмісні препарати демонструють значну ефективність за використання при комплексному лікуванні тиреопатій аутоімунного генезу, що визначає перспективність їхнього застосування в терапії цих захворювань.

1.6 Сучасний алгоритм лікування хвороби Грейвса

1.6.1 Медикаментозне лікування хвороби Грейвса

Плануючи лікування, потрібно чітко розуміти, що за ХГ мова йде про аутоімунне захворювання, причиною якого є вироблення антитіл до ЩЗ імунною системою. На сьогоднішній день відсутня специфічна імунотропна терапія будь-яких аутоімунних захворювань і ХГ в цьому плані не виняток. Оптимального способу лікування ХГ на сьогоднішній день не існує.

З огляду на відсутність специфічної імунотерапії, націленої на вироблення або зниження активності АТ рТТГ, наявне лікування спрямоване на блокування синтезу тиреоїдних гормонів тиреостатиками, видалення ЩЗ (тиреоїдектомія) або її руйнування радіоактивним йодом [326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334].

Кожен спосіб лікування має свої переваги та недоліки щодо ефективності, найближчих і віддалених ускладнень, часу, необхідного для усунення гіпертиреозу та дотримання умов, необхідних для застосування того чи іншого способу [326, 331, 332].

Вибір методу лікування визначається не тільки традиційним для тієї чи іншої країни підходом, а й багатьма іншими чинниками, до яких відносяться як індивідуальні особливості пацієнта (дуже великий зуб, супутня патологія, планування вагітності), геофізичні особливості місцевості (вміст йоду в їжі та воді), вік і побажання хворого, так і соціальні чинники (відсутність ¹³¹I) [43, 284, 324, 326, 327, 328, 333, 334].

Медикаментозне лікування тиреотоксикозу започаткував H.S. Plummer в 1922 році, коли для передопераційної підготовки вперше був використаний розчин Люголя. Вважається, що неорганічний йод впливає безпосередньо на тиреоцит. Іони йоду здійснюють непрямий вплив на аденілатциклазну систему, пригнічуючи останню, і, таким чином, інгібують біосинтез тироксину та трийодтироніну [335]. Відомо, що препаратам йоду притаманна властивість зменшувати васкуляризацію ЩЗ, тому йодовмісні препарати дотепер активно використовуються при підготовці пацієнта до хірургічного втручання. Для досягнення передопераційного еутиреоїдного стану при рефрактерній ХГ також можна використовувати розчин йодистого калію, як допоміжну терапію [336].

Незалежно від обраного методу впливу спочатку для досягнення еутиреозу перед хірургічним втручанням, а також в окремих групах пацієнтів, в якості базового тривалого курсу лікування, який в деяких випадках призводить до стійкої ремісії, призначається тиреостатична терапія, яка є одним із основних методів лікування ХГ [332, 337, 338]. Терапія повинна бути своєчасною, комплексною, тривалою, патогенетично обґрунтованою та ефективною. Тривалу консервативну терапію має сенс планувати не в усіх пацієнтів. У першу чергу, мова йде про пацієнтів з помірним збільшенням об'єму ЩЗ до 40 мл; при важких ускладненнях тиреотоксикозу, рецидиві тиреотоксикозу через 12-18 місяців після повноцінної тиреостатичної терапії [335].

Впродовж 80-х років у клінічній практиці в усьому світі в якості тиреостатиків використовують препарати з груп тіонамідів – тіамазол

(тирозол, марказоліл, метизол, метимазол) і пропілтіоурацил (ПТУ, пропіцил) [339, 340, 341, 342]. Згідно із останніми міжнародними рекомендаціями препаратом вибору для тиреостатичної терапії є тіамазол (тирозол). У Франції 91 % пацієнтів вживають тиреостатики (антиреοїдні препарати) як препарати першої лінії для лікування ХГ порівняно з 6,1 % хірургічних втручань і 2,9 % радіотерапії (РЙТ) [343].

Ключовий механізм дії тіонамідів заключається в тому, що, попадаючи в ЩЖ, вони подавляють дію тиреοїдної пероксидази, інгібують окислення йоду, йодування тиреоглобуліну та конденсацію йодтирозинів [210].

За результатами досліджень, тіонаміди продемонстрували ефективність і навіть профілі безпеки при лікуванні ХГ як у дітей, так і у дорослих. З доступних антитиреοїдних препаратів карбімазол і його метаболіт метімазол є найкращим вибором у більшості ситуацій, беручи до уваги його кращу ефективність і менш несприятливі ефекти, що супроводжуються призначенням дози один раз на добу через тривалий період напіввиведення. Підтверджено також ефективність і безпеку довготривалої терапії низькими підтримуючими дозами метімазолу при лікуванні ХГ [340].

Найбільш прийнятний режим призначення тиреостатиків: постійне титрування дози препарату, призначеного у вигляді монотерапії. Віддалені результати лікування в плані ймовірності розвитку стійкої ремісії, яка досягається через 18-24 місяців після лікування [210, 343, 344, 345].

На початкових етапах лікування, в тому числі при підготовці хворого до хірургічного втручання, тиреостатики призначають у максимальних дозах: 30-60 мг/добу тіамазолу (1-метил-2-меркаптоїмідазолу) на два-три прийоми або 400-600 мг/добу пропілтіоурацилу (6-пропіл-2-тіоурацилу) на три-чотири прийоми після їжі. Як правило, для досягнення еутиреозу достатньо від 3 до 6 тижнів. Після досягнення клінічного ефекту для підтримання еутиреοїдного стану дозу тіамазолу поступово знижують до підтримуючої (2,5-10 мг/добу), а пропілтіоурацилу – до 12,5-100 мг/добу.

Тривалість консервативної терапії повинна бути не менше ніж 12-18 місяців [326].

F. Azizi та співавт. повідомляють про ефективність і безпечність тривалого прийому протитиреоїдних препаратів, особливо у дорослих пацієнтів. Тому, на їхню думку, вони мають бути першим вибором при лікуванні ХГ [346].

Клінічний ефект препаратів тіамазолу та пропілтіурацилу подібний, однак недоліком ПТУ є необхідність частішого вживання (через кожні 6 годин) у той час як меркаптоїмідазол можна вживати 1-2 рази на добу, і, що найважливіше, стійкої ремісії на тлі лікування ПТУ вдається досягти майже в 10 разів рідше, ніж при терапії меркаптоїмідазол [29]. Відмінності між засобами патогенетичної терапії ХГ тіамазолом (мерказоліл, тирозол, метизол) і пропілтіурацилом (пропіцил) стосуються трансплацентарного кліренсу препаратів та їхнього вмісту в грудному молоці. Тому ПТУ рекомендують застосовувати в першому триместрі вагітності [347, 348].

Пропілтіурацил призначають у мінімально необхідній дозі (100-300 мг/добу), який при вагітності з L-тироксином не поєднується [46, 339, 340, 349, 350]. Беручи до уваги тератогенний ефект метімазолу, L. Bartalena та співавт. згідно з Європейськими керівництвами щодо лікування ХГ у вагітних також рекомендують віддавати перевагу антитиреоїдному препарату пропілтіурацилу в першому триместрі вагітності, а метімазолу – в другому і третьому триместрах, як і в північноамериканських рекомендаціях [46, 331, 334].

При гіпертиреозі, спричиненому ХГ, дітям рекомендують 24-36 місячний курс метімазолу [11], який зазвичай застосовують у початковій дозі 5-40 мг/добу. За цієї дози побічні ефекти частіші, ніж при дозі 15 мг/добу [347].

Найбільш прийнятні два режими призначення тиреостатиків: постійне титрування дози препарату, призначеного у вигляді монотерапії (схема «блокуй»), та його призначення у відносно більшій дозі в комбінації з

тироксином для підтримки еутиреозу (схема «блокуй і заміщуй»). Віддалені результати лікування обома методами в плані ймовірності розвитку стійкої ремісії однакові, проте в разі схеми «блокуй і заміщуй» максимальна ймовірність ремісії досягається після 6 місячного курсу терапії, тоді як аналогічні показники для монотерапії в режимі титрування дози досягаються тільки через 18-24 місяців лікування [194, 334, 335].

З кінця 70-х років у країнах Західної Європи, а з середини 90-х років і в Україні використовують комбінацію меркаптоімідазолу з L-тироксином («блокуй і заміщуй»). Схема «блокуй і заміщуй» проста у використанні, оскільки дозволяє повністю заблокувати продукцію тиреоїдних гормонів, що виключає можливість рецидиву тиреотоксикозу. Критерієм адекватності терапії є стійке підтримання нормального рівня в. Т4 і ТТГ [9].

Метод «блокуй і заміщуй» передбачає використання високої дози антитиреоїдних препаратів з L-тироксином. Про його використання у лікуванні ХГ досі дискутують, головним чином тому, що частота побічних ефектів антитиреоїдних препаратів залежить від дози. М.С. Vigone та співавт. ретроспективно вивчали ефект середньої дози антитиреоїдних препаратів з L-тироксином проти монотерапії антитиреоїдними препаратами у 28 пацієнтів з нестабільною ХГ. Під час терапії «блокуй і заміщуй» серйозних побічних ефектів не спостерігалось. Метод «блокуй і заміщуй» може бути корисним при поєднанні L-тироксину із середньою дозою метимазолу, коли на ХГ неможливо вплинути лише за допомогою метимазолу. Застосування методу «блокуй і заміщуй» затримує лікування радіоїодом на 4,9 років, а хірургічне втручання – на 2,9 років [336].

Підтримуюча терапія «блокуй і заміщуй» (10-15 мг тіамізолу і 50-70 мкг L-тироксину триває від 12 до 18 місяців. Подальше збільшення об'єму ЩЗ на тлі терапії навіть за умови підтримання стійкого еутиреозу суттєво знижує шанси на успіх лікування [194, 334, 335].

В цілому тиреостатична терапія досить безпечна. Основним недоліком терапії тіонамідами може бути розвиток важких, хоча і рідкісних (< 1%

випадків) ускладнень агранулоцитозу, васкулітів, холестатичної жовтяниці, тромбоцитопенії [351, 352, 353]. До інших вкрай рідкісних важких побічних ефектів відносяться гострий некроз печінки (ПТУ), холестатичний гепатит (карбімазол), автоімунний інсуліновий синдром з гіпоглікемічними станами, вовчакоподібний синдром, які можуть бути асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами [354, 355, 356, 357]. В 1-5 % випадків зустрічаються незначні побічні явища, такі як свербіж, кропив'янка, ізольована гранулоцитопенія, артралгії, нудота, незначні порушення смаку та нюху, які зазвичай транзиторні й виражені досить помірно. У разі виникнення незначних шкірних реакцій можливе призначення антигістамінних препаратів. За наявності стійких помірних і легких побічних ефектів тиреостатики необхідно відмінити та призначити радіоїодотерапію або хірургічне втручання [324, 358, 359].

При непереносимості препаратів з групи тіонамідів можливе застосування тиреостатичних препаратів другого ряду, до яких відносять карбонат літію, перхлорат калію і препарати йоду. Літій добре відомий в якості антитиреоїдного препарату, його тиреостатичний ефект описаний у 1960 р. Іноді для лікування ХГ застосовують препарати літію у вигляді карбонату літію з розрахунку 900-1800 мг/добу. Вважається, що літій блокує вивільнення тиреоїдних гормонів, хоча точний механізм дії препарату до кінця не вивчений. Ефективність лікування препаратами літію відзначалася у пацієнтів з відносно легкою формою захворювання. У хворих з вираженим тиреотоксикозом через 3-4 місяці після лікування препаратами літію визначався ефект «вислизання» ЩЗ з-під блокуючого впливу карбонату літію і спостерігався рецидив захворювання. Сьогодні використання карбонату літію обмежується легкими формами ХГ і підготовкою до радикальної терапії при неможливості застосування тіонамідів та препаратів йоду внаслідок ускладнень [335].

Отже консервативне лікування тиреостатичними препаратами характеризується швидким лікувальним ефектом (компенсація

тиреотоксикозу відбувається протягом 4-6 тижнів після початку лікування) та виключає ризики хірургічного втручання. Крім того, дозволяє ефективно контролювати функцію ЩЗ. Основне обмеження консервативної терапії – високий ризик рецидиву тиреотоксикозу після її відміни. Вона може використовуватися як самостійний метод лікування та для підготовки пацієнта до радіоїодтерапії або хірургічного втручання.

1.6.2 Радіоїодтерапія за хвороби Грейвса

Історія застосування радіоїоду в тиреоїдології починається з листопада 1935 року зі спільного дослідження співробітників Масачусетського технологічного інституту та відділення тиреоїдології шпиталю штату Массачусетс в Бостоні.

Завдяки здатності клітин ЩЗ вибірково поглинати йод, концентрація I^{131} в залозі виявлялася у багато разів вищою, ніж у крові. Руйнівну дію I^{131} на тканину ЩЗ викликають бета частинки з невеликою довжиною пробігу в тканинах. 90 % енергії розпаду бета-частинок у тиреоїдній тканині поглинається в межах 1-2 мм. Таким чином, руйнівна дія радіоактивного йоду обмежується тканиною ЩЗ. Гамма-кванти, що випускають I^{131} , не мають помітного біологічного впливу, але дозволяють стежити за місцеперебуванням і кількістю радіоїоду в організмі. Накопичений в тканинах I^{131} викликає іонізацію молекул клітин ЩЗ, продукцію великої кількості вільних радикалів або короткоживучих токсичних отрут, здатних пошкодити життєво важливі біологічні структури, такі як ДНК і ферменти. Це призводить до затримки поділу або загибелі клітин ЩЗ. Залежно від введеної дози досягається мета лікування – зменшення продукції гормонів ЩЗ і/або руйнування тканини залози [327, 360].

Радіоїодтерапія – один з радикальних способів лікування ХГ [361, 362, 363]. Метод ефективний, неінвазивний, простий у використанні, відносно низьковартісний з незначною кількістю протипоказань, доброю

переносимістю, без побічних ефектів, асоційованих з хірургічним лікуванням [364]. Застосування радіоактивного йоду є терапією першого вибору в США, а в країнах Європи та Японії цей метод використовують при неефективності тиреостатичних препаратів. Безпеку методу РЙТ демонструє той факт, що, наприклад, в США 99 % пацієнтів з ХГ отримують I^{131} в якості лікування першого вибору за амбулаторних умов. Суттєва перевага полягає в тому, що лікування I^{131} можна виконувати без попередньої підготовки тіонамідами. Гіпотиреоз зазвичай розвивається протягом 6-12 місяців після введення I^{131} . У дослідженні малайзійських вчених через рік після РЙТ частота гіпотиреозу становила 39,9 % [365].

РЙТ у пацієнтів з вираженою орбітопатією та у випадках дуже великих розмірів ЩЗ необхідно застосовувати з обережністю [327], тому що радіотерапія в деяких випадках може бути чинником ризику розвитку або погіршення (загостренням) перебігу ТАО [361]. Короткострокове призначення глюкокортикоїдів ефективно запобігає такому загостренню [366]. Беручи до уваги коливання проявів орбітопатії при ХГ, немає статистично переконливих доказів, що радіойод сам по собі погіршує перебіг орбітопатії. Деякі автори призначають аблативну дозу I^{131} для лікування орбітопатії при ХГ. Проспективні дослідження повинні внести ясність у це питання.

Результати дослідження D. Yang та співавт. показали, що лікування I^{131} було успішнішим у пацієнтів з меншою масою ЩЗ, нижчим рівнем вільного тироксину та меншим періодом прийому антитиреоїдних препаратів. Крім того, ранній гіпотиреоз після лікування радіойодом частіше спостерігався у пацієнтів із нижчим 24-годинним споживанням йоду, меншою загальною дозою йоду та вищою дозою йоду на тканину ЩЗ [367].

Основні показання до РЙТ – це гіпертиреоз як наслідок ХГ, токсичний багатовузловий зоб і токсична аденома, а також рак ЩЗ. Вік, сам по собі, не розглядається як проблема для призначення I^{131} відтоді, як при багаторічному його застосуванні не отримано доказів збільшення частоти

розвитку ракових захворювань і генетичних дефектів у потомства пацієнтів, які отримували РЙТ. З очевидних причин, вагітність і грудне вигодовування є абсолютними протипоказаннями для призначення радіоїоду [360].

Практично не існує нижньої вікової межі для призначення I^{131} , який успішно використовується для лікування ХГ у дітей, однак необхідно враховувати підвищену чутливість до проліферативних ефектів іонізуючої радіації дітей віком до 10 років [368]. Деякі дослідники, наприклад, R.Z. Cohen та співавт. також рекомендують РЙТ як першу лінію лікування для дітей та підлітків з ХГ [369].

В австралійському дослідженні, в якому підтверджено ефективність та безпеку (безпечність) РЙТ при лікуванні ХГ, повідомляли про незначну кількість ускладнень. Більшість пацієнтів (79 %) досягли ремісії ХГ за одноразової дози радіоїоду. Ті, які потребували дворазову дозу схоже мали вищі титри АТ рТТГ при діагнозі [370]. Використовуючи фіксовану одноразову дозу РЙТ 15 мКі для лікування гіпертиреозу у 135 пацієнтів з ХГ, Radhi Jamal та співавт. досягли ефекту у 92,7 % пацієнтів, водночас додаткових доз потребувала незначна кількість пацієнтів [371]. Успішна терапія I^{131} при гіпертиреозі Грейвса за допомогою однієї розрахованої дози може бути досягнута в більшості (> 90 %) пацієнтів з урахуванням розміру ЩЗ та вимірювання поглинання I^{131} протягом 24 годин [372].

Незважаючи на те, що I^{131} понад 70 років широко використовується для лікування пацієнтів з ХГ в усьому світі [360], підхід до дозування залишається дискусійним [327, 373]. Для визначення адекватних доз іонізуючого випромінювання в тканинах ЩЗ існує два підходи – введення так званої стандартної (фіксованої) активності, яка гарантує виключення функції органу-мішені [374], та індивідуальний розрахунок терапевтичної активності, оснований на оцінці поглинання дози радіоактивного ізотопу шляхом визначення захоплення йоду, ефективного періоду його напіввиведення, визначенні об'єму ЩЗ за допомогою УЗД [375]. Клінічне значення індивідуального планування РЙТ залишається предметом дискусій,

оскільки повністю стандартизувати способи розрахунку необхідних доз I^{131} так і не вдалося – дуже великі індивідуальні відмінності в чутливості тканин залози, що частково може бути пов'язано з різною кількістю стимулюючих тиреоцитів АТ рТТГ в крові. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА), підтвердженими результатами лікування, для пацієнтів з ХГ для РЙТ достатньою буде активність 10-15 мКі (370-555 МБк) [324]. Необхідно підкреслити, що цих доз дотримуються більшість лікарів [371, 376]. Режим фіксованої дози, тобто 5 мКі (185 мБк), як правило, використовують для малого розміру ЩЗ, 10 мКі (370 мБк) – для середнього та 15 мКі (555 мБк) – для великого [377, 378].

Проте багато лікарів віддають перевагу використанню вищих активностей I^{131} (20 мКі і більше), які призводять до повного руйнування тиреоїдної тканини та досягнення стійкого гіпотиреозу. При дозі в 20 мКі повне руйнування тиреоцитів досягається практично у всіх пацієнтів, і в 75-90 % випадків розвивається гіпотиреоз [378].

У клінічній практиці можна виділити пацієнтів, у яких єдиним можливим методом радикального лікування ХГ є РЙТ. В першу чергу, мова йде про пацієнтів, яким з тих чи інших причин протипоказано хірургічне втручання, а призначення тривалої консервативної терапії тиреостатиками безперспективне, небезпечне або неможливе в зв'язку з розвитком алергічних реакцій на тиреостатики. При проведенні РЙТ у хворих з великим об'ємом ЩЗ актуальним є питання безпеки [327]. Це пов'язано з променевою деструкцією тиреоцитів, при якій можливий розвиток вираженого тиреотоксикозу, що не коригується тиреостатиками, аж до стану тиреотоксичного кризу. Також при великому об'ємі ЩЗ існує ризик постпроменевого набряку та компресійного синдрому. У той же час, високодозова РЙТ в таких пацієнтів у переважній більшості випадків не призводить до досягнення мети лікування ХГ: зниження функції ЩЗ та гіпотиреозу. В таких випадка рекомендується планування РЙТ в кілька етапів, з початковим зниженням терапевтичної активності I^{131} у пацієнтів з

великим об'ємом ЩЗ, високим ризиком ускладнень: променевого набряку та деструктивного тиреотоксикозу [379].

Існує думка, що прийом високих доз тиреостатичних препаратів під час консервативної терапії, знижує ефективність РЙТ в подальшому [371, 380]. У дослідженні С. Shivaprasad та співавт., підтверджено, що тривала терапія тіонамідами у 148 пацієнтів із 335 спостережуваних статистично достовірно погіршувала прогноз після однократного проведення РЙТ фіксованими дозами: (91,4 % проти 82,3 %, $p = 0,01$) [373].

J. Younis та співавт. в ретроспективному дослідженні 200 пацієнтів з ХГ, яких лікували фіксованими дозами I^{131} (12 мКі), виявили зниження його реакції при призначенні антитиреоїдних препаратів більш ніж на 7 місяців без припинення прийому. Тому автори рекомендують припинити прийом антитиреоїдних препаратів за 5 днів перед застосуванням I^{131} [374]. Цю думку підтримують й інші автори [380]. Також зниження ефективності терапії I^{131} при попередньому лікуванні пацієнтів з ХГ карбімазолом [373] та іншими антитиреоїдними препаратами підтверджено при порівнянні з нелікованими пацієнтами [371, 380].

Проте в інших дослідженнях було показано, що застосування тіамазолу не знижує ефективність терапії I^{131} в подальшому і дане твердження більш справедливе щодо пропілтіоуроцілу [381]. У ретроспективному дослідженні S. Ballal та співавт. при лікуванні ХГ фіксованими дозами I^{131} 5 мКі (185 МБк) показали, що попереднє лікування карбімазолом не впливало на результати РЙТ [382].

Вважається, що об'єм ЩЗ понад 40 мл є предиктором рецидиву при першій РЙТ. При ретроспективному аналізі результатів терапії ХГ, P. Szumowski та співавт. виділили об'єм 50 мл в якості сприяючого чинника неефективності [383]. В той час як інші вважають, що об'єм залози понад 60 мл практично завжди пов'язаний із незадовільним результатом при застосуванні одного курсу РЙТ. За великих об'ємів ЩЗ можливе введення мінімальної активності радіоактивного йоду, з метою попередження

небезпеки здавлення органів шиї, з обов'язковим плануванням повторної РЙТ [384].

Доза I^{131} та об'єм ЩЗ були двома параметрами, які значуще впливали на ефективність РЙТ. 150 Гр – оптимальна доза для залози об'ємом < 50 мл. Зоб > 50 мл вимагає поглинання препарату I^{131} в дозі 200 Гр для мінімізації ризику рецидиву тиреотоксикозу [134].

Загострення АО після РЙТ в основному мало місце у пацієнтів, які палили. Тютюнопаління знижує ефективність терапії I^{131} у пацієнтів із ХГ, що можна пояснити постійним впливом нікотину на функцію ЩЗ, який викликає повільніший регрес гіпертиреозу [133, 385].

У шведському дослідженні ХГ показано негативний вплив РЙТ на якість життя пацієнтів [386]. Sun Y. Lee через 6 років після лікування пацієнтів з ХГ РЙТ також зареєстрував погіршення якості життя порівняно з хірургічними методами лікування та антитиреоїдною терапією [387].

Результати РКД дозволяють припустити, що лікування радіоїодом пов'язане з підвищеним ризиком погіршення або розвитком ТАО. Певна користь від лікування I^{131} при рецидивах гіпертиреозу спостерігається, проте існує невизначеність щодо величини ефекту [363].

Таким чином, РЙТ у багатьох країнах вважають оптимальним методом лікування ЩЗ. Дійсно, патофізіологічні уявлення про дану патологію та основні принципи радіобіології дають підставу стверджувати, що I^{131} завдяки бета-випромінюванню надає унікальну можливість здійснити селективну «променеву резекцію» автономної тканини при мінімальному пошкодженні здорової паренхіми.

1.6.3 Хірургічне лікування хвороби Грейвса

Хірургічне лікування ХГ є радикальним методом при непереносимості медикаментозної та/або наявності протипоказань до радіоаблативної йодної терапії, компресивних симптомах і погіршенні орбітопатії. У деяких роботах

і у рекомендаціях АТА з лікування гіпертиреозу Грейвса наголошують на ролі хірургічного втручання як однієї з перших ліній лікування [187, 324, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394]. Хірургічний метод лікування хвороби Грейвса був основним методом, принаймні доти, поки не були впроваджені в 1940-1950-х рр. антитиреоїдні препарати та РЙТ.

До кінця ХХ століття загальноприйнятою тактикою хірургічного лікування ХГ була субтотальна тиреоїдектомія не тільки для мінімізації післяопераційних ризиків гіпопаратиреозу та пошкодження зворотного гортанного нерва, але і для можливого збереження еутиреоїдного стану, що не потребує замісної терапії L-тироксинам [390, 395].

В останнє десятиліття було доведено, що при виконанні часткових резекцій ЩЗ в організмі залишається «мішень» для антитиреоїдних антитіл, які продукуються клітинами імунної системи. Оптимальне хірургічне втручання при ХГ – це тиреоїдектомія, що мінімізує ризики рецидиву тиреотоксикозу. Післяопераційний гіпотиреоз, наразі за наявності доступних синтетичних препаратів L-тироксину та ефективних методів контролю компенсації гіпотиреозу перестав розглядатися як ускладнення хірургічного лікування ХГ, а є його метою [396]. Стратегії замісної терапії післяопераційного гіпотиреозу добре розроблені, ефективні та доступні. При видаленні всієї залози можливість рецидиву захворювання виключається повністю, а гіпотиреоз є очікуваним результатом [397, 398, 399]. Необхідно визнати, що на даний момент відсутні дискусії щодо патогенетично обґрунтованих чітких критеріїв вибору об'єму операції за наявності ХГ [395]. Наразі патогенетично, анатомічно та фізіологічно обґрунтованою є операція – видалення органу-мішені автоімунної агресії (екстрафасціальна тиреоїдектомія). Незважаючи на те, що ТЕ може призводити до розвитку специфічних ускладнень, а саме гіпопаратиреозу, дисфункції голосових зв'язок, вона має бути вибором для лікування ХГ [390, 400, 401, 402, 403, 404].

Ризики розвитку ускладнень після ТЕ виявляються меншими при хірургічних втручаннях у великих спеціалізованих центрах, тому слід направляти пацієнтів до таких закладів. Отже, ТЕ може бути безпечним варіантом лікування для відповідним чином відібраних пацієнтів із ХГ, якщо її виконують досвідчені хірурги [391, 405].

Щорічно в США виконують понад 100 000 тиреоїдектомій [406]. У РКД прооперовано 14 540 пацієнтів (середній вік $52,1 \pm 15,0$ року; 11 499 (79,1 %) жінок) із 98 лікувальних закладів США. Внаслідок тиреоїдектомії постійна гіпокальціємія (тобто гіпаратиреоз) виникла приблизно у 3 % пацієнтів, травма зворотного гортанного нерва – у 3-11 % та гематома на шиї у 2 % [392]. Дані щодо травми зворотного гортанного нерва аналогічні даним інших авторів [407]. Наразі для запобігання та своєчасного лікування післяопераційних ускладнень на ЩЗ розробляються прогностичні моделі [408, 409].

Наразі ТЕ, незважаючи на мінімальний ризик ускладнень, пов'язаних з цим видом хірургічного втручання, є вагомою альтернативою іншим терапевтичним підходам і здатна забезпечити необхідні функціональні результати за дуже короткий час. ТЕ є безпечною хірургічною процедурою, якщо її роблять досвідчені хірурги, яка, крім забезпечення відсутності рецидивів, позитивно впливає на автоімунні процеси, відповідальні за захворювання [396, 410, 411, 412, 413]. Хірургічне втручання, виконане своєчасно і за показаннями, мінімізує ризик розвитку ускладнень захворювання та інвалідизації пацієнтів із АЗЩЗ [335, 414].

При порівнянні ризиків ускладнень після хірургічних втручань на ЩЗ за допомогою роботизованого та відкритого підходу у пацієнтів із ХГ у двох академічних медичних центрах, в Північній Америці (Новий Орлеан, штат Луїзіана) та в Європі (Париж, Франція), різниці в частоті ускладнень за обох методик не спостерігали. Підтверджено безпечність робототехнічної операції на ЩЗ для вибраної групи пацієнтів із ХГ серед західної популяції

[415]. Позитивні результати також отримані при тиреоїдектомії за допомогою роботизованого підходу [416].

На вибір оптимального хірургічного втручання при ХГ впливають різні чинники, але у хірурга залишається право розглянути з пацієнтом переваги та ризики кожної операції й рекомендувати ту чи іншу. Як правило, остаточний вибір залежить від уподобань пацієнта та конкретних клінічних його особливостей, таких як вік, аритмії або ішемічна хвороба серця, розмір зоба та тяжкість тиреотоксикозу [39, 393, 417]. В одних випадках хірургічне втручання рекомендують відразу після встановлення діагнозу, в інших – після консервативного лікування, іноді досить тривалого. Основною метою передопераційної підготовки хворих при хірургічному лікуванні ХГ є досягнення еутиреоїдного стану і нормалізацію серцево-судинної діяльності пацієнтів із супутньою кардіальною патологією. Важливо пам'ятати, що погана компенсація тиреотоксикозу створює загрозу масивного надходження тиреоїдних гормонів у кровотік під час операції і розвитку в ранньому післяопераційному періоді тиреотоксичного кризу – стану, при якому летальність досягає 60 % [335, 418].

Таким чином, хірургічний метод лікування, як радикальний варіант терапії, оптимальний, коли неефективне або неможливе (алергія до антитиреоїдних препаратів, лейкопенія) консервативне лікування хворих з важким перебігом ХГ, при поєднанні з вузлами ЩЗ, при великому зобі або загрудинному його положенні, токсичній аденомі та багатовузловому токсичному зобі, при рецидиві тиреотоксикозу на тлі (або після припинення) медикаментозної терапії.

Отже, всі три методи лікування ХГ залишаються на сьогоднішній день у клінічній практиці тому, що кожен з них має певні недоліки чи переваги в кожному конкретному клінічному випадку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1 Дизайн дослідження

В дослідження були залучені 1854 пацієнта з ХГ, з яких кількість жінок становила 1557 (83,98%) осіб, чоловіків – 297 (16,02%) осіб із середнім віком $46,06 \pm 1,52$ роки. Всі хворі проходили лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України» протягом 2010-2019 років. Тривалість хвороби (на момент встановлення діагнозу) коливалась від одного місяця до одного року, в середньому, складаючи $3,62 \pm 0,80$ місяця.

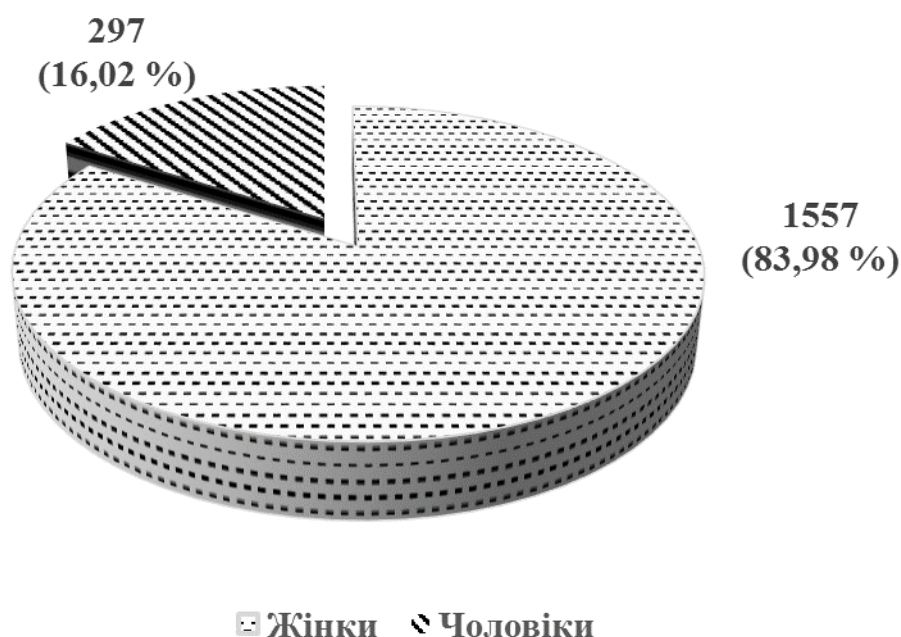


Рисунок 2.1.1. Розподілення хворих з ХГ за статтю.

Частота хвороби Грейвса становила 72,99 % серед всіх випадків тиреотоксикозу. Критеріями залучення до груп обстежуваних хворих були такі ознаки хвороби Грейвса, як лабораторне підтвердження тиреотоксикозу

в поєднанні з дифузним зобом (підвищені рівні вТ4, вТ3 та знижений рівень ТТГ) / позитивні АТ рТТГ / характерні ознаки ХГ у ЩЗ при УЗД / наявність тиреоїд-асоційованої орбітопатії чи претибіальної мікседеми / гістологічне підтвердження «базедофікації» ЩЗ. В разі поєднання трьох із вищенаведених ознак, пацієнти були залучені до групи обстежуваних. Диференційну діагностику проводили за таких захворювань, як післяпологовий тиреоїдит, тиреотоксична фаза автоімунного тиреоїдиту, тиреотоксична фаза підгострого тиреоїдиту, кордарон-індукований тиреотоксикоз (деструктивний тип).

Серед всіх пацієнтів із ХГ, ТАО була діагностована у 409 (21,94 %) пацієнтів з ХГ. Серед всіх хворих з ТАО жінок було 298, чоловіків – 111 осіб. Вік хворих коливався в межах від 18 до 79 років і, в середньому, складав $48,42 \pm 1,37$ роки.

Групу контролю склали 110 здорових осіб співставні за віком і статтю з групою хворих на ХГ, серед яких було 100 жінок і 10 чоловіків. Середній вік здорових осіб контрольної групи становив $47,99 \pm 2,66$ років. В контрольну групу не включались особи які мали обтяжливу спадковість щодо захворювань автоімунних захворювань і патології ендокринної системи.

Для оцінки рівнів концентрації імунологічних показників (АТПО, АТ рТТ) в якості контрольної групи використовували аналогічні показники хворих на токсичну аденому. Групу склали 36 жінок віком від 36 до 57 років (середній вік становив $49,98 \pm 3,51$ років). Середня тривалість хвороби (а саме тиреотоксикозу на тлі вузлового/багатовузлового зобу складала $3,12 \pm 0,84$ роки). Токсична аденома в поодинокому вузлі спостерігалась у 16 пацієнтів, на тлі багатовузлового зобу – у 9 пацієнтів. В контрольну групу хворих з ТА не включались пацієнти з хронічними автоімунними захворюваннями, цукровим діабетом та іншими ендокринопатіями.

Для вивчення цитологічних характеристик раку ЩЗ за ХГ в якості контрольної групи використано результати цитологічних досліджень 82-х

хворих на папілярний рак ЩЗ без АЗЩЗ, серед яких було 68 жінок і 14 чоловіків. Середній вік хворих складав $42,12 \pm 1,55$ роки. Тривалість захворювання коливалась від 6 місяців до 4-х років, в середньому, $2,35 \pm 0,68$ роки.

Кожен учасник даного дослідження, був проінформований в доступній формі про мету та методи дослідження, потенційну користь і можливий дискомфорт при проведенні діагностики, а також ознайомлений з планом лікування і спостереження. Всю необхідну інформацію надавали як в усній формі, так і в друкованій, що представляла собою «Інформовану згоду», яку після ознайомлення пацієнти підписували особисто.

Для вивчення структурного стану ЩЗ у 1854 пацієнтів з ХГ досліджували: анамнестичні дані (тривалість хвороби та медикаментозного лікування антитиреоїдними препаратами), результати УЗД ЩЗ, цитологічні, імуноцитохімічні та гістологічні характеристики. Проаналізовано кількість хворих з дифузною залозою, з поодинокими вузловими утвореннями та багатовузловим зобом. У хворих з вузловим/багатовузловим зобом оцінено розміри вузлових утворень, проаналізовано дані цитологічного, імуноцитохімічного та гістологічного досліджень.

Проаналізовано вік хворих з вузловими утвореннями ЩЗ, як доброякісних, так і злоякісних.

Здійснено аналіз доброякісних новоутворень ЩЗ за ХГ, визначені основні ехографічні, цитологічні, імуноцитохімічні та гістологічні особливості.

Вивчено поширеність раку ЩЗ серед пацієнтів з ХГ на основі гістологічних заключень. За допомогою Медичної Інформаційної системи «TerDer» [419, 420] з клінічної бази даних ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» відібрано спочатку всіх пацієнтів з ХГ, яких було прооперовано у відділі хірургії ендокринних залоз з 2010 по 2019 роки (1854 пацієнти), а потім серед них відібрано тих, хто мав остаточний патологічний діагноз – «рак щитоподібної залози»

(195 випадків). За даними гістологічних досліджень вивчені гістологічні характеристики раку ЩЗ при хворобі Грейвса.

З когорти хворих з РЩЗ, згідно з метою дослідження, проведено останню селекцію, а саме відбір пацієнтів з випадково виявленими тиреоїдними карциномами за ХГ, яких прооперовано виключно з приводу дифузного зоба без наявності вузлових утворень за УЗД (47 хворих). Виконання означеного дослідження узгоджено з Біоетичним Комітетом ІЕОР (дозвіл від 12.04.2019 за № 28/1-КЕ).

Ретроспективно досліджено можливості ультразвукових, цитологічних та імуно-цитохімічних методів в діагностиці раку ЩЗ при ХГ у хворих з раком ЩЗ при ХГ, шляхом порівняння зазначених показників з групою хворих на рак ЩЗ без АЗЩЗ.

Для аналізу імунного статусу пацієнтів з ХГ вивчали рівні АТ рТТГ та АТПО (як основні патогенетичні чинники ХГ) у 310 хворих при дебюті захворювання, встановленні або підтвердженні діагнозу. Аналіз вмісту АТПО здійснювали в цілому по групі. Аналіз вмісту АТ рТТГ був проведений, як для групи в цілому, так і в залежності від наявності ТАО. Всі хворі були розділені на групи – в залежності від наявності/відсутності ТАО. Групу хворих з ТАО склали 126 осіб, без ТАО – 184 особи. Надалі була оцінена динаміка рівнів антитиреоїдних антитіл у процесі медикаментозного лікування та через 3, 6, 12, 36 місяців після операційного втручання окремо по кожній групі.

Для з'ясування кількісних значень АТ рТТГ, які можуть вказувати на можливість розвитку рецидиву захворювання, здійснено порівняння АТ рТТГ у хворих з рецидивуючим перебігом хвороби (42 пацієнта) і з тривалою ремісією ХГ (24 пацієнта).

Окрім аналізу АТ рТТГ, для виявлення можливих чинників рецидиву тиреотоксикозу на тлі антитиреоїдної терапії чи при плануванні титрації антитиреоїдних препаратів, чи припинення терапії, порівнювали розміри зоба у цих групах хворих.

Проаналізовано розміри зобу, рівні ТТГ і антитиреоїдних антитіл (АТ рТТГ та АТПО) в групі хворих з післяопераційним рецидивом ХГ (ПРХГ), в якій вищенаведені показники оцінювали під час дебюту рецидиву та протягом його медикаментозного лікування.

Виконано дослідження вмісту прозапальних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ-1 β) та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-10) у 43-х хворих з ХГ в залежності від наявності (24 особи) / відсутності (19 осіб) тиреоїд-асоційованої орбітопатії. Проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями інтерлейкінів та АТ рТТГ окремо по кожній групі.

Для вивчення забезпеченості селеном пацієнтів з ХГ і з'ясування його ролі в патогенезі ТАО, досліджували рівні Se у 124-х хворих на ХГ в залежності від наявності (77 осіб) / відсутності (47 осіб) ТАО. Також досліджено кореляцію рівня Se з рівнями ТТГ, АТ рТТГ і розмірами ЩЗ. Водночас, досліджували ефективність лікування пацієнтів з ХГ селеновмісними препаратами і визначали оптимальні терміни нормалізації його рівня в крові.

Для визначення ролі вітаміну D у розвитку та перебігу ХГ, виконано дослідження, в якому проаналізовано рівень 25(ОН)D у 176 пацієнтів з ХГ, а також в залежності від наявності/відсутності ТАО. Кількість пацієнтів з ТАО склало 114 осіб, без ТАО - 62 особи. Досліджено кореляції рівня 25(ОН)D з титрами антитиреоїдних антитіл (АТ рТТГ).

Для оптимізації алгоритмів діагностики та лікування ТАО за ХГ здійснено клінічне обстеження (ендокринологічне, офтальмологічне) 409 хворих ТАО. Досліджено вікові та клінічні особливості ТАО перебігу ТАО за ХГ. Проведені гормональні, імунологічні обстеження хворих на АО, а також вивчено вміст селену, вітаміну D, інтерлейкінів у хворих на ТАО. Виконано порівняння ефективності методів інструментальної діагностики, таких як УЗД та МРТ орбіт, досліджена ефективність комплексного медикаментозного лікування ТАО, яке включало порівняння результатів лікування таблетованими глюкокортикоїдами з пульс-терапією глюкокортикоїдами в

комбінації з препаратами селену та вітаміну D. Вивчено ефективність хірургічного лікування (тиреоїдектомії) в контексті її впливу на перебіг ТАО у 70 пацієнтів.

На підставі результатів проведеного дослідження створена математична модель прогнозування розвитку ТАО, яка дозволяє з високою точністю прогнозувати розвиток ТАО при ХГ на основі таких чинників, як рівень АТ рТТГ, селену та вітаміну D. Розробка математичної моделі прогнозування розвитку ТАО дає можливість розрахувати з більшою або меншою мірою вірогідності у даного пацієнта розвиток ТАО, тим самим, дозволяючи розробити і забезпечити відповідні профілактичні заходи.

2.3 Методи обстеження

Дослідження виконано в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Використано результати клінічних, інструментальних, лабораторних, цитологічних, імуноцитохімічних і гістологічних методів обстеження.

Клінічні методи обстеження включали збір анамнезу, аналіз скарг пацієнтів, фіксацію супутніх захворювань, аналіз об'єктивних даних, вимірювання частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, огляд офтальмолога, кардіолога, невропатолога.

Лабораторні методи включали загальні аналізи крові та сечі, біохімію крові, печінкові показники (білірубін і трансамінази), за необхідності – коагулограму, ліпидограму. Біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії Інституту, яка за результатами оцінювання ДП «Укрметтестстандарт» визнана технічно компетентною та здатною виконувати вимірювання згідно з переліком вимірювальних можливостей, що наведені у додатку до Сертифікату визнання вимірювальних можливостей за № ПТ – 114/19 (виданий 28.02.2019 та чинний до 01.02.2021 р.).

Гормональні дослідження: в усіх пацієнтів з хворобою Грейвса визначали вміст тиреотропного гормону гіпофізу, вільного Т4, вільного Т3, загальних/стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ та антитіл до тиреопероксидази.

Лабораторні гормональні дослідження виконували в лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas e фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, Німеччина.

Референтні значення для ТТГ складали 0,27-4,20 мОМ/мл, для вТ4 – 0,93-1,71 нг/дл, для вТ3 – 2,02-4,43 пг/мл.

Дослідження імунологічних показників: для визначення вмісту в крові стимулюючих АТ рТТГ та АТПО використовували метод хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Immulite 2000. Референтні значення становили: для позитивного результату АТ рТТГ > 1,75 МО/л, для негативного < 1,75 МО/л; для АТПО – < 34 МО/мл.

Концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) згідно з інструкцією. Принцип методу полягає в наступному: один тип антитіл іммобілізуються на внутрішніх поверхнях вічок планшетів для мікротитрування, другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули: ІЛ-10 або ІЛ-1 β знаходяться в наборі у виді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, що має високу спорідненість з біотином. Після інкубацій та промивок у вічка вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином, інкубували повторно, промивали й додавали субстрат). Активність зв'язаної пероксидази вимірювали на автоматичному фотометрі для мікропланшетів «Stat Fax 303+» (США). ІЛ-1 β – чутливість: 1,0 пг/мл, діапазон вимірів: 0-250 пг/мл, ІЛ-10 – чутливість: 1 пг/мл, діапазон вимірів: 0-500 пг/мл. Референтні значення ІЛ-1 β : 0-11 пг/мл (для 95 %

донорів). Наші попередні дані: контроль ІЛ-1 β – (M \pm m) – 4,43 \pm 0,62 (21 особа); дані літератури – 3,36 \pm 1,01 (n=107). Референтні значення ІЛ-10: 0-9 пг/мл.

Визначення вітаміну D (25-гідроксивітаміну D) здійснено методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens (одиниця виміру – нмоль/л). Згідно з рекомендаціями з лікування і профілактики дефіциту вітаміну D у населення Центральної Європи (2013 р.), рівень 25(OH)D у сироватці крові нижчий ніж 50 нмоль/л вказує на дефіцит вітаміну D, що потребує медикаментозної терапії, рівень 50-75 нмоль/л свідчить про субоптимальний статус вітаміну D, рівень 75-125 нмоль/л віддзеркалює оптимальний статус вітаміну D [421].

Паралельно оцінювали вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ) в крові хворих, який визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Нормальні референтні значення – 15-65 пг/мл.

Вміст Se визначали флуорометричним методом (на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4 з необхідною чутливістю (приблизно 0,0004 мкг/мл Se) і незначній похибці вимірювань (2 %). Даний метод визначення селену ґрунтується на утворенні сполуки селену з 2,3-діамінонафтеном – 4,5-бензопіазоселенолу. Ця сполука флуоресцює під дією ультрафіолетового випромінювання і може бути екстрагована з кислих водних розчинів толуолом, декаліном, циклогексаном. Останній є найбільш прийнятним, оскільки в ньому практично не розчиняється 2,3-діамінонафтен і в той же час його комплекс з селеном добре екстрагується. Максимум світлопоглинання розчину 4,5-бензопіазоселенолу в циклогексані знаходиться при 378 нм, а максимум флуоресценції – при 520 нм. В наших дослідженнях для виділення сполук селену біологічний матеріал розщепляли сумішшю азотної та хлорної кислот при нагріванні до 100° С [422].

Для визначення об'єму ЩЗ, ехогенності тиреоїдної тканини, підтвердження/виключення наявності в ній вогнищевих новоутворень проводилось ультразвукове дослідження ЩЗ на ультразвукових

апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» (Японія) із електронними лінійними датчиками частотою 9-12 МГц та довжиною скануючої поверхні 6 см. Об'єм ЩЗ розраховували за площею повздовжнього перетину долі. В поперечній проєкції визначали ширину кожної долі, при повздовжньому положенні датчика – площу кожної долі в максимальному перетині. Отримані величини перемножували. За цих обставин об'єм кожної долі мало відрізнявся від розрахованого при патолого-анатомічному дослідженні.

Комп'ютерну томографію грудної клітки або магнітно-резонансну томографію ділянки шиї при діагностиці захворювань ЩЗ використовують нечасто, внаслідок їхньої відносно високої вартості. При захворюваннях ЩЗ КТ/МРТ-дослідження застосовують при поширених процесах для визначення істинних меж ураження. Використання КТ перед хірургічним лікуванням тиреопатій дозволяє отримати інформацію про взаємозв'язок ЩЗ з оточуючими анатомічними структурами та оцінити різноманітність і стан м'яких тканин шиї. Окрім цього, за допомогою КТ/МРТ вдається добре окреслити межі та розміри ретротрахеальної частини ЩЗ, а також виявити інфільтративні процеси в жировій тканині, м'язах або трахеї. В даному дослідженні розташування ретротрахеальної частини ЩЗ аналізували за даними комп'ютерної томографії (КТ), яка проводилась на томографі Toshiba Astellion 16 в положенні хворого лежачи на спині, а для кращого виведення нижнього полюса ЩЗ під плечі пацієнта підкладався валик. Після отримання топограми (в бічній проєкції), встановлювались рівені першого аксіального зрізу на рівні верхнього краю грудини. Для коректної оцінки розмірів ЩЗ необхідно, щоб отримані зрізи знаходилися у строго поперечній площині, тому центр томографа встановлюють перпендикулярно до передньої поверхні тіл хребців шийного відділу та отримують 10-16 аксіальних зрізів шиї шириною 5 мм. Надалі проводилось дослідження з контрастуванням, при якому пацієнту вводять 40 мл контрастної речовини і через 7-10 хвилин проводять КТ.

За наявності вузлових новоутворень виконували тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) під контролем ехографії. Показаннями до ТАПБ у пацієнтів з ХГ були: розміри вузлів більше ніж 1 см у діаметрі та менші ніж 1 см за присутності ознак малігнізації, таких як наявність кальцифікатів, гіпоехогенна ехоструктура та нечіткість/нерівність контурів вузлів. Процедуру виконували у положенні хворого лежачи на спині з підкладеним під плечі м'яким валиком, за допомогою голки діаметром меншим ніж 0,9 мм з мандреном. Для створення необхідного від'ємного тиску використовували пластикові одноразові шприци об'ємом 20 мл і 25 мл. Після звичайної обробки операційного поля серією повздовжніх і поперечних сканувань визначалась «зона інтересу». Голку вводили під кутом 70-45 градусів до датчика. Кінчик голки візуалізувався на екрані монітора у вигляді гіперехогенної крапки. Впевнившись, що голка знаходиться в потрібній зоні, до неї приєднували шприц. У ньому створювався від'ємний тиск і в голку набирался досліджуваний матеріал. Далі шприц з голкою виводився, матеріал наносився на предметні скельця, формуючи тонкий мазок. Після його забарвлення за Паппенгеймом проводили мікроскопічне дослідження.

Цитологічні дослідження проводили на пунктатах, отриманих шляхом ТАПБ. Виконувалось не менше 3-х пункцій з різних ділянок одного й того ж самого вузла з метою отримання об'єктивної інформації щодо клітинного складу, який може відрізнитися в його різних ділянках. Інформативність нативних препаратів контролювали за допомогою мікроскопу при опущеному конденсорі в ході виконання пункційних біопсій. Інформативними вважали препарати, на яких виявляли щонайменше 6-9 груп тиреоїдних клітин на кожному склі. Пунктати висушували на повітрі та фіксували метанолом впродовж 5 хвилин і забарвлювали впродовж 30 хвилин за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювали за «Бетездівською системою тиреоїдної цитопатології (BSRTC)», з чіткою систематизацією цитологічних висновків і

певним клініко-діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них. Відповідно до зазначеної класифікації виділяють шість можливих категорій:

1. Неінформативні/малоінформативні препарати.
2. Доброякісний процес. До цієї категорії включені колоїдні та аденоматозні вузли ЩЗ, вузли з кістоподібною дегенерацією, тиреоїдити.
3. Атипія клітин. Такий висновок може бути встановлений, якщо мають місце ознаки певної атипії клітин невизначеного характеру.
4. Фолікулярна неоплазія чи підозра на фолікулярну неоплазію (в тому числі й оксифільноклітинна).
5. Підозра на злоякісний процес (у контексті тиреоїдної патології – це підозра на папілярну карциному, медулярну карциному, лімфому, метастатичне ураження).

Імуноцитохімічні дослідження виконували на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за Романовським за допомогою методу відновлення активності антигенних детермінант. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТРО-47, DakoCytomation, Denmark, розведення 1:50), тиреоглобуліну (DAK-Tg6, Dako, Denmark, 1:100) цитокератину-17 (Е3, DakoCytomation, Denmark, розведення 1:50). Для визначення кальцитоніну використовували поліклональні антитіла кроля (DakoCytomation, Данія або DBS, USA, розведення 1:100). В якості вторинних, використовували антитіла проти g-глобулінів миші та кроля, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції, ядра клітин дофарбовували розчином гематоксиліну. Підраховували не менш ніж антиген-позитивних епітеліоцитів у пунктаті.

Цитохімічне виявлення активності тиреоїдної пероксидази в епітелії пункційного матеріалу новоутворень ЩЗ проводили за допомогою модифікованого нами бензидинового методу, який здійснювали на нефіксованих і незабарвлених пунктатах. Комплексне клінічне обстеження

хворих включало огляд офтальмолога з оцінкою тяжкості орбітопатії (за NOSPECS) та ступеня її активності (за CAS), ультразвукове і магнітно-резонансне дослідження орбіт.

Тяжкість перебігу орбітопатії оцінювали за єдиною загальноприйнятою класифікацією ендокринної орбітопатії за G. Werner – NOSPECS, яка передбачає розділення очних симптомів АО на шість класів і рекомендована EUGOGO для використання [148, 149]. Класифікація передбачає розподіл очних симптомів ЕОП на шість класів і рекомендована EUGOGO для використання [423]:

0 – відсутність змін;

1 клас – тільки ретракція верхньої повіки, яка досить виражена за наявності тиреотоксикозу і спонтанно зникає при еутиреозі (1-а – незначні зміни; 1-б – помірно виражені; 1-с – значно виражені);

2 клас – до вказаних вище змін приєднується набряк м'яких тканин (параорбітальний набряк), інколи із набряком і почервонінням кон'юнктиви (2-а – незначні зміни; 2-б – помірно виражені; 2-с – значно виражені);

3 клас – до перерахованих вище симптомів приєднується екзофтальм і протрузія очного яблука (3-а – незначні зміни, на 3-4 мм понад норму; 3-б – помірно виражені, на 5-7 мм понад норму; 3-с – значно виражені, перевищують норму на 8 мм);

4 клас – залучення до патологічного процесу екстраокулярних м'язів (зазвичай з наявністю диплопії); (4-а – мінімальні зміни, диплопія без обмеження рухів очних яблук, ознаки пильного погляду в одному або більше напрямках; 4-б – помірні зміни, ознаки обмеження руху очних яблук без фіксації положення; 4-с – виразні очні зміни (фіксоване очне яблуко);

5 клас – ураження рогівки (кератит) внаслідок екзофтальму (5-а – сухість; 5-б – виразки; 5-с – помутніння, некроз, перфорація);

6 клас – зниження гостроти зору внаслідок змін на очному дні та залучення до процесу зорового нерва (6-а – незначно виражені, гострота зору

1,0-0,3; 6-b – помірно виражені, гострота зору 0,3-0,1; 6-c – різко виражені, гострота зору менше ніж 0,1).

Вважають, що класи 1-a та 1-b не можна розцінювати як прояв тиреоїд-асоційованої орбітопатії, оскільки ці зміни є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему. Таких хворих ми не включали до групи пацієнтів з орбітопатією.

Значення активності (CAS) розраховується як сума балів, що призначаються за кожну з наявних ознак; орбітопатія вважається активною при значеннях $CAS \geq 3$ балів. Симптоми, що використовуються для діагностики клінічної активності (CAS) орбітопатії [24] і бали, які нараховуються це: спонтанний ретробульбарний біль – 1 бал, біль при руху очних яблук – 1 бал, почервоніння повік – 1 бал, гіперемія кон'юнктиви – 1 бал, хемоз – 1 бал, набряк слезного м'яся – 1 бал, периорбітальні набряки – 1 бал [424].

УЗД орбіт включало оцінку таких параметрів очей, як стан та ехоструктура кришталика, ехоструктура скловидного тіла (СТ), товщина хоріоретинального комплексу, розмір жирової клітковини ретробульбарного простору, товщина субдурального простору зорових нервів, товщина внутрішніх та зовнішніх прямих м'язів, а також нижніх і верхніх прямих м'язів орбіт.

MPT дослідження орбіт виконували за допомогою приладу «Aperto» Hitachi з напруженістю магнітного поля 0,4 Тл в SIRT режимі. Оцінювали розміри прямих м'язів орбіт у хворих з активною стадією ТАО, які порівнювали з розмірами, отриманими при УЗД. Відомо, що нормальна товщина м'язів, виміряна за допомогою MPT складає: внутрішній прямий м'яз 3,2-4,9 мм, нижній прямий м'яз 3,0-6,0 мм, верхній прямий м'яз 3,1-5,6 мм, зовнішній прямий м'яз 2,6-4,8 мм [425].

Стан серцево-судинної системи оцінювали за допомогою ЕКГ, холтерівського моніторингу ритму серця та АТ. Всі дослідження виконані

у відділенні ультразвукової та функціональної діагностики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Холтерівське моніторування серцевого ритму здійснено на апараті DiaCard. Для аналізу характеру порушень серцевого ритму дослідження, враховували всі епізоди порушення ритму: кількість епізодів порушень ритму за добу, характер екстрасистол, а саме суправентрикулярні, вузлові чи шлуночкові; поодинокі чи групові; переважаюча частина доби. При пароксизмах фібриляції передсердь оцінювали початок і кінець – «вихід» із пароксизму. В разі підозри на ішемію міокарда оцінювали динаміку сегмента S-T і зубця T, а саме початок ішемічного періоду та фрагмент максимальної депресії S-T.

Порушення артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією аналізували за допомогою даних «офісного вимірювання» та добового холтерівського моніторування. Значення оцінено відповідно до нормативних значень АТ, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2018 році. Нормальними вважали показники $< 140/90$ мм рт. ст. для «офісного вимірювання», для холтерівського моніторування середньодобового рівня АТ $< 130/80$ мм рт. ст., середній рівень АТ вдень $< 135/85$ мм рт. ст., вночі $< 120/70$ мм рт. ст.

Гістологічне дослідження. Всю документацію (макроопис біоптатів, мікроопис препаратів) обстежених пацієнтів з ХГ було перевірено й додатково переглянуто та проаналізовано архівні гістологічні препарати (забарвлені гематоксилін-еозином) згідно з рекомендаціями останніх видань Гістологічної класифікації тиреоїдних пухлин BOO3 [426] та класифікації TNM [427]. Було узгоджено перелік гістологічних і клінічних характеристик новоутворень ЩЗ, які внесено до електронних таблиць у цифровому вигляді, наприклад, відсутність ознаки – 0; наявність ознаки – 1; папілярна домінантна будова – 1; фолікулярна – 2; солідно-трабекулярна – 3 тощо.

Математичну модель прогнозування ризику розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії за ХГ створено за методом множинної логістичної

регресії, яка є різновидністю множинної регресії. В множинній лінійній регресії передбачається, що залежна змінна є лінійною функцією кількох незалежних змінних. У нашому випадку такими незалежними змінними були ТТГ, АТ рТТГ, Se та 25(OH)D.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики (t-критерію Стьюдента при визначенні вірогідності різниці середніх величин). Дані наведені як $M \pm m$. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували за допомогою критерію χ^2 (Пірсона). Вірогідність різниці між «категоричними» даними оцінювали за допомогою двостороннього точного критерію Фішера (Fisher's Exact Test), а між «безперервними» кількісними даними – за допомогою непараметричного Mann-Whitney тесту. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat.

Дослідження виконано відповідно до етичних стандартів комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (рішення Біоетичного Комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протокол від 24.06.2019 за № 29-КЕ), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи

матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

2.4 Методи лікування

Після встановлення діагнозу «хвороба Грейвса», всі хворі отримували лікування антитиреоїдними препаратами, доза яких залежала від тяжкості захворювання. Використовували препарати – похідні імідазолу, а саме мерказоліл, тирозол, а також – карбімазол. Після досягнення стану еутиреозу, дозу препаратів поступово зменшували до підтримуючої. Враховуючи, можливі ускладнення препаратів цієї групи, найважчим з яких є розвиток агранулоцитозу, через 2 і 4 тижні після початку терапії антитиреоїдними препаратами проводили обов'язковий контроль загального аналізу крові.

Згідно з рекомендаціями АТА 2016 року, всі пацієнти з явним чи субклінічним гіпертиреозом, які мали порушення ритму серця (тахікардію, екстрасистолію, тахісистоличну формі фібриляції пересердь) отримували бета-блокатори (неселективні – анаприлін, селективні – бісопролол, бітаксол, атенолол). Неселективні бета-блокатори використовувались виключно у випадках важкого некомпенсованого тиреотоксикозу для більш швидкої нормалізації рівнів тиреоїдних гормонів у хворих, оскільки одним фармакологічних ефектів неселективних бета-блокаторів є здатність зменшувати конверсію T4 в T3 в периферичних тканинах.

За наявності ускладнень і супутніх захворювань призначали патогенетичне лікування, залежно від супутнього діагнозу. Препарати, що використовувались в таких випадках не впливали на гормональні, імунологічні показники, а також на рівні Se та вітаміну D.

Хворим, в яких було підтверджено дефіцит чи нестачу Se призначали селеновмісні препарати – селенометіонін в середньодобовій дозі 200 мкг/добу протягом 6 місяців. Селенометіонін – амінокислота

природнього походження є аналогом метіоніну, який замість атома сірки, містить в молекулі атом Se. Селенометіонін є органічною формою Se і засвоюється організмом краще, ніж селеніт (неорганічна форма) завдяки тому, що має властивість вбудовуватись в білки на місці метіоніну. Через властивість легко окислюватись має антиоксидантні власивості.

Хворим з підтвердженим дефіцитом чи недостатністю вітаміну D – 25(OH)D, призначали препарати вітаміну D: в добовій дозі 4000 МО при дефіциті та 2000 МО при недостатності вітаміну D. Через 2 місяці після регулярного вживання препаратів вітаміну D робили контрольний аналіз крові на вміст 25(OH)D і, за необхідності, рекомендували продовжити прийом цих препаратів до досягнення оптимальних значень. Після нормалізації рівня 25(OH)D в крові – зменшували дозу вдвічі чи відміняли препарат із контролем 25(OH)D через 3 місяці.

За наявності ТАО лікування здійснювали залежно від стадії активності (за шкалою CAS) та тяжкості проявів (за шкалою NOSPECS), а саме при активній стадії ТАО.

При активній стадії ТАО проводилось лікування ГК, а саме метилпреднізолоном методом пульс-терапії. Метилпреднізолон добре переноситься пацієнтами, практично не викликає атрофію шкіри та м'язів, може бути рекомендований пацієнтам з надмірною вагою, артеріальною гіпертензією та психічними розладами. Також треба зазначити, що наявність метильної групи у молекулі метилпреднізолону забезпечує безпечність препарата у хворих з гастроінтестинальними порушеннями, які часто мають місце у хворих з ХГ.

При плануванні пульс-терапії ГК, хворим проводили додаткове обстеження з визначенням рівнів калію, глюкози, білірубіну, печінкових трансаміназ. Додаткове обстеження призначали з огляду на можливі ускладнення терапії глюкокортикоїдами, а саме розвиток гіпокаліємії, печінкової недостатності, інсулінорезистентності. Хворим з порушеннями мінерального обміну, функції печінки, супутніми кардіологічними

захворюваннями спочатку проводилось лікування супутньої патології чи корекція виявлених порушень і лише після стабілізації стану пацієнтів призначалась пульс-терапія ГК.

За відсутності протипоказань, пацієнтам з ТАО призначали пульс-терапію метилпреднізолоном внутрішньовенно (в/в) в дозі 750 мг, курсами по 4-5 введень (1 раз на 3 дні чи 1 раз на тиждень). Інфузії проводили в 400 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 30 крапель за хвилину. Інфузії ГК починали зранку, не пізніше 9-00, задля фізіологічного розподілення надходження глюкокортикоїдів – 2/3 добової дози припадало на першу половину дня. За такий короткий проміжок часу не спостерігається пригнічення функції наднирників, а функціонування системи «гіпофіз – наднирники» відновлюється за період один-два тижні.

Для попередження можливих ускладнень у комплексне лікування ТАО включали препарати калію та седативні препарати для попередження негативних наслідків ГК-терапії (гіпокаліємія, порушення сну).

Окрім вищенаведених заходів під час пульс-терапії ГК проводили профілактику остеопорозу, що може бути спричинений ГК, оскільки втрата кісткової маси хребта може розвинути навіть при прийомі 7,5 мг преднізолону вже на першому році лікування. Пацієнтам, яким планувалось проведення більше ніж двох курсів пульс-терапії ГК на рік, призначались препарати кальцію і вітаміну D. При появі характерних скарг і клінічних проявів остеопорозу призначалось проведення денситометрії. При розвитку остеопорозу до терапії препаратів кальцію і вітаміну D, до терапії додавали бісфосфонати.

Протягом півроку після проведення пульс-терапії ГК моніторували показники маси тіла пацієнтів, набряків, артеріального тиску, стан очей, внутрішньоочного тиску, рівнів глюкози крові, ліпідів, калію і натрію.

Показаннями до хірургічного лікування пацієнтів з ХГ були: зоб з великим об'ємом (> 40 мл), тривалий перебіг хвороби, часті рецидиви тиреотоксикозу, стійка відсутність імунологічної ремісії при великій

тривалості хвороби, середня і важка форма ТАО, за наявності новоутворень ЩЗ з підозрою на малігнізацію, цитологічно підтверджена ПКЩЗ, серцево-судинні ускладнення, такі як ХГ розвиток пароксизмальної чи постійної форми фібриляції передсердь, серцевої недостатності.

Хірургічне лікування проводилось в об'ємі тиреоїдектомії. Для досягнення еутиреоїдного стану перед хірургічним лікуванням, всі пацієнти отримували антитиреоїдні препарати в поєднанні з бета-блокаторами, за необхідності – з преднізолоном. Додатково, в деяких випадках, за 10-14 днів до хірургічного втручання (для зменшення швидкості інтратиреоїдного кровотоку) до терапії включали препарати неорганічного йоду, беручи до уваги притаманну їм властивість зменшувати васкуляризацію ЩЗ [335, 336]. Хворим з непереносимістю антитиреоїдних препаратів чи з медикаментозною алергією на них, перед хірургічним лікуванням призначали плазмаферез (від 2 до 4 сеансів).

Безпосередньо перед хірургічним втручанням призначали препарати, що гальмують стимулюючу дію тиреоїдних гормонів (гангліоблокатори, нейролептики, β -блокатори, глюкокортикоїди). Найчастіше використовували дексаметазон 4-8 мг в/в, метопролол 1-2 мг/хв в/в, кордарон 5 мг/кг протягом 20-120 хв на 5 % глюкозі, дроперидол 15-20 мг в/в. Анестезіологічне забезпечення здійснювали за допомогою нейролептаналгезії. В післяопераційному періоді здійснювали моніторинг гемодинаміки (контроль АТ та частоти серцевих скорочень) і температурних показників, продовжували інфузію ізотонічних розчинів та застосовували β -блокатори й глюкокортикоїди з поступовим зменшенням дози. За наявності транзиторної гіпокальціємії призначали препарати кальцію.

Після хірургічного лікування всім хворим призначалась замісна терапія левотироксином (Еутирокс, L-тироксин Берлін-Хемі, L-тироксин Фармак).

Пацієнтам молодого і середнього віку без наявності ускладнень зі сторони серцево-судинної системи призначали замісну терапію препаратами

левотироксину, починаючи з повної стартової дози. Перший контроль рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів здійснювався через 3 місяці після тиреоїдектомії. Наступний контроль рівня ТТГ здійснювали через пів-року чи частіше, якщо того вимагала конкретна клінічна ситуація.

Пацієнтам старшого віку, а також хворим з наявністю серцево-судинних ускладнень тиреотоксикозу (екстрасистолія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія) призначення левотироксину починали з дози 50 мкг на добу, повільно з обережністю збільшуючи дозування під контролем електрокардіографії. Пацієнтам з інфарктом міокарда в анамнезі стартова доза левотироксину складала 25 мкг на добу з поступовим збільшенням дози до необхідної. Перше визначення рівня ТТГ після тиреоїдектомії у цієї категорії пацієнтів здійснювали через 2 місяці після хірургічного лікування. Цільовим рівнем ТТГ у даної категорії пацієнтів був рівень від 2,5 до 4,0 мОд/л при нормальних рівнях тиреоїдних гормонів.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

В дослідження були залучені 1854 пацієнти з ХГ, серед яких було 1557 жінок (83,98%) та 297 чоловіків (16,02%), які проходили лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України» протягом 2010-2019 років.

Розподіл хворих за віком виконано за новою віковою періодизацією, запропонованою ООН в 2017 році, яку представлено в табл. 3.1. Як видно з табл. 3.1, за ХГ страждають найбільш працездатні верстви населення, оскільки серед усіх хворих особи молодого віку становили 40,29 %, другою за чисельністю була група середнього віку – 35,06 %, особи похилого віку становили 12,94 %. Меншими за кількістю були групи дитячого (4,21 %), юнацького (7,12 %) та старечого віку (0,38 %). Необхідно зазначити, що відсоток хворих похилого віку був достатньо суттєвим і це теж є негативним чинником, адже синдром тиреокотоксикозу є вкрай небезпечним для людей цієї вікової категорії, насамперед через вразливість серцево-судинної системи до підвищеного рівня тиреоїдних гормонів.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за віком

Вікова група	Кількість пацієнтів	%
Дитячий вік (0-18)	78	4,21
Юнацький вік (18-25)	132	7,12
Молодий вік (25-44)	747	40,29
Середній вік (44-60)	650	35,06
Похилий вік (60-75)	240	12,94
Старечий вік (75-90)	7	0,38
Довгожителі (після 90)	0	0
Всього	1854	100

Вивчаючи дані анамнезу хвороби було з'ясовано, що тривалість хвороби на момент встановлення діагнозу коливалась від одного місяця до одного року, в середньому складаючи $3,62 \pm 0,80$ місяця.

Вивчення спадкових чинників захворювання за даними, що містились в медичній документації хворих дозволило з'ясувати, що у прямих родичів пацієнтів з ХГ у 1249 осіб (67,37 %) мав місце АІТ (гіпертрофічна і атрофічна форми), у 518 осіб (27,94 %) – вузловий/багатовузловузловий зоб, у 87 осіб (4,69 %) рак ЩЗ. Дані наведені на рис. 3.1.

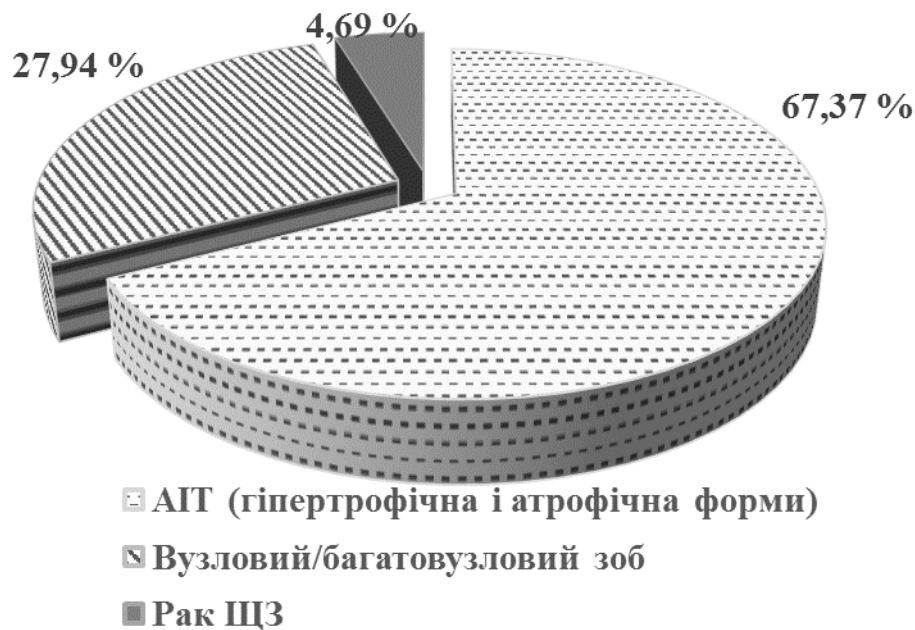


Рисунок 3.1. Розподілення спадкових тиреоїдних захворювань у прямих родичів пацієнтів із ХГ.

Основними скаргами хворих на момент дебюту ХГ були: загальна слабкість (95,49 %), втрата маси тіла (90,93 %), швидка втомлюваність (91,09 %), серцебиття (88,09 %), збудженість (86,90 %), дратівливість (85,51 %), пітливість (68,67 %), відчуття жару (84,87 %), порушення сну (78,86 %). Поєднання високого систолічного і низького діастолічного тиску мало місце у 56,17 % пацієнтів. Більш рідкісними були скарги на проноси, випадання волосся, порушення менструального циклу (аменорея, дисменорея і менорагія). Зміни в ЩЗ мали місце майже в усіх хворих (94,79 % випадків) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Основні скарги хворих при дебюті хвороби Грейвса

Скарги	Кількість хворих, n	%
Загальна слабкість	1780	95,49
Втрата маси тіла	1695	90,93
Швидка втомлюваність	1698	91,09
Серцебиття	1642	88,09
Збудженість	1620	86,90
Дратівливість	1594	85,51
Тремор кінцівок	1497	80,31
Пітливість	1280	68,67
Відчуття жару	1582	84,87
Порушення сну	1470	78,86
Підвищення АТ	1047	56,17
Випадання волосся	414	22,21
Порушення менструального циклу	371	19,90
Пронози	454	24,36
Наявність зобу	1767	94,79

Зоб (дифузний, змішаний чи багатовузловий) спостерігали в 94,79 % пацієнтів. Дифузний зоб – без ознак вузлових утворень діагностували в 53,33 % випадків, багатовузловий зоб – у 25,48 %, поодинокі (солітарні) вузли – в 15,99 % випадків. Змін у структурі ЩЗ не спостерігали (збільшення розмірів і наявність вузлових утворень) у 5,20 % пацієнтів.

За ретроспективними даними гістологічного дослідження з'ясовано, що рак ЩЗ був виявлений у 195 (10,52 %) пацієнтів з ХГ, з яких було 164 жінки, 31 чоловік.

Впродовж дослідження КТ органів шиї була проведена у 52 хворих з розмірами зобу, що перевищували 18 см^3 і, в середньому, становили $34 \pm 6,4 \text{ см}^3$. В результаті, при КТ дослідженні було виявлено значне збільшення розмірів ЩЗ, з чіткими контурами відносно однорідної структури. Виявлено розповсюдження обох часток ЩЗ в середнє та заднє середостіння з ознаками циркулярного охоплення трахеї. Спостерігали виражений компресійно-дислокаційний синдром у вигляді зміщення трахеї вправо, без ознак інвазії в її стінку, а також зміщення судинно-нервових пучків шиї. Ознак кістково-деструктивних змін виявлено не було. В деяких випадках частки ЩЗ розповсюджувались від рівня ThIII до рівня ThV, що супроводжувалось значною компресією та зміщенням структур верхнього середостіння, які проілюстровані на рис. 3.2.

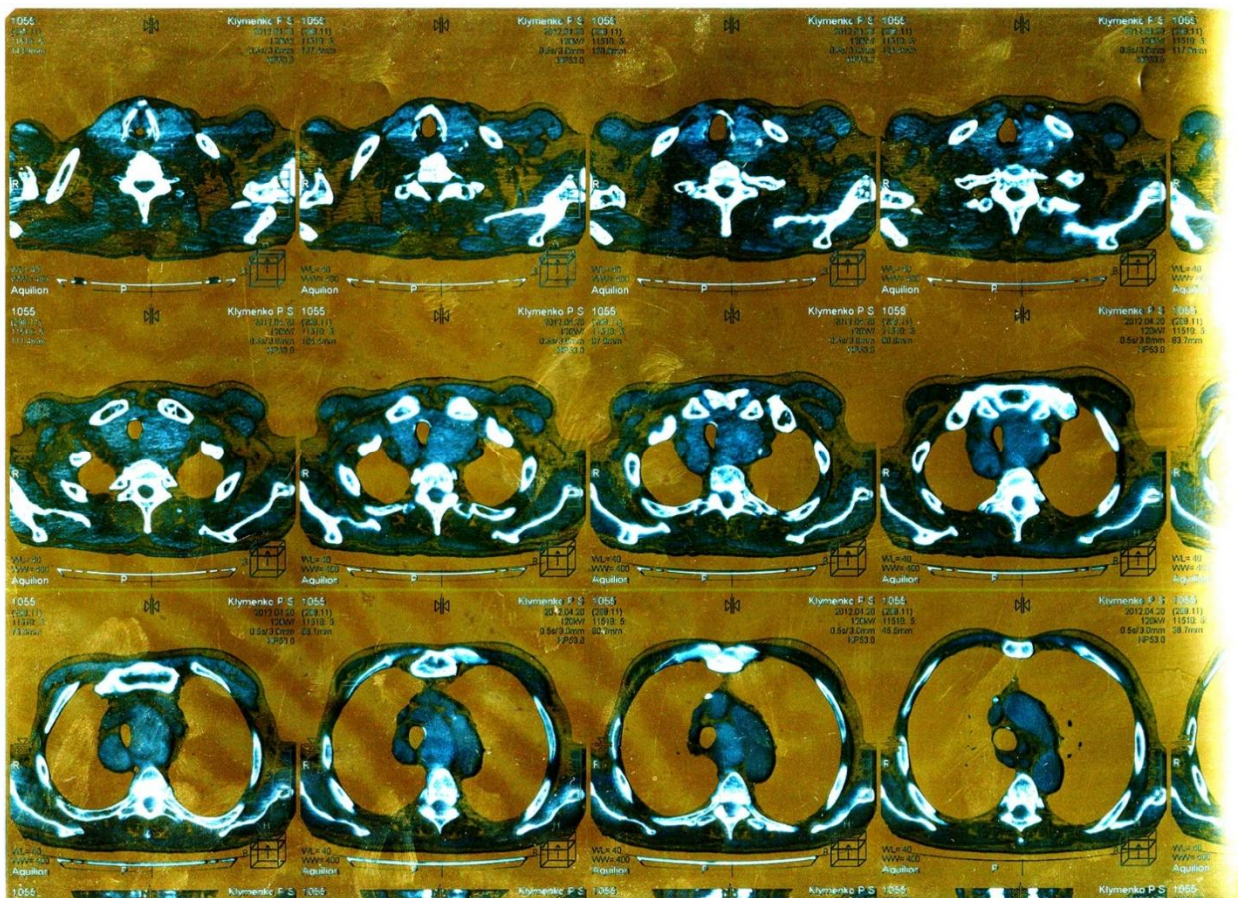


Рисунок 3.2. Результати КТ дослідження органів шиї пацієнтки, що демонструє наявність компресії органів шиї зобом.

У 11 хворих з розмірами ЩЗ, що в середньому становили $18 \pm 2,78 \text{ см}^3$, було виявлено лише збільшення розмірів ЩЗ без циркулярного охоплення трахеї та інвазії у верхнє середостіння.

Вивчено частоту супутніх ендокринних і неендокринних захворювань в обстежуваних пацієнтів.

Оскільки АЗЩЗ, зокрема ХГ, можуть бути компонентами аутоімунних полігландулярних синдромів, а також поєднуватись з неавтоімунними ендокринопатіями, було проаналізовано частоту супутньої ендокринної патології у пацієнтів з ХГ. Виявлено, що супутня ендокринна патологія спостерігалась у 679 пацієнтів, що становило 36,62 % від всіх пацієнтів з ХГ. Структуру супутньої ендокринної патології за ХГ надано в таблиці в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Частота супутньої ендокринної патології
у пацієнтів з хворобою Грейвса**

Патологія	Кількість пацієнтів, n	%
Тиреоїд-асоційована орбітопатія	409	21,94
Інциденталомии наднирників	141	7,56
Цукровий діабет 2 типу	41	2,19
Цукровий діабет 1 типу	38	2,04
Вторинний гіперпаратиреоз	29	1,55
Первинний гіперпаратиреоз	7	0,37
Хронічна надниркова Недостатність	4	0,21
Ожиріння	4	0,21
Синдром МЕН 2б	2	0,11
Акромегалія	2	0,11
Аденома гіпофізу	2	0,11

Як видно з представленої таблиці, такі ендокринопатії, як цукровий діабет, первинний гіперпаратиреоз, первинна надниркова недостатність, акромегалія, ожиріння, що супроводжували ХГ, не зустрічались занадто часто. Найчастішими із супутньої патології за хвороби Грейвса були тиреоїд-асоційована орбітопатія – 21,94 % випадків та інциденталомі наднирників, які зустрічались у 7,56 % випадків.

Супутні неендокринні захворювання виявляли у пацієнтів з ХГ частіше, ніж ендокринні. Частота супутніх захворювань надана в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Частота супутньої неендокринної патології у пацієнтів
з хворобою Грейвса**

Патологія	Кількість пацієнтів, n	%
Ішемічна хвороба серця	688	36,90
Гіпертонічна хвороба/артеріальна гіпертензія	1047	56,17
Гастропатії	1438	77,14
Виразкова хвороба шлунку/ДПК	566	30,36
Хронічний панкреатит	612	32,83
Жирова дистрофія печінки	239	12,82
Гемангіоми печінки	96	5,15
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	407	21,83
Бронхіальна астма	414	22,21
Порушення МЦ	371	19,90
Автоімунна гемолітична анемія	5	0,27

Як видно з вищенаведеної таблиці, окрім захворювань серця, що є частим ускладненням ХГ, зафіксована велика кількість патології шлунково-кишкового тракту. Так, кількість гастропатій діагностовано у 77,14 %

пацієнтів, а виразок шлунку/ДПК – у 30,36 %. Треба зазначити, що у більшості пацієнтів не було скарг, характерних для гастропатії чи виразкової хвороби. Більшість гастропатій, включаючи безсимптомні виразки шлунку/ДПК, були виявлені при фібро-гастро-дуоденоскопії. Отримані дані вказують на неохідність включення фібро-гастро-дуоденоскопії у план комплексного обстеження пацієнтів із ХГ.

Відомо, що надлишок тиреоїдних гормонів є причиною виникнення метаболічної «тиреотоксичної кардіоміопатії», прояви якої залежать від тривалості та тяжкості тиреотоксикозу будь-якої етіології. Основними її проявами є порушення серцевого ритму: від синусової тахіаритмії до тахісistolічної форми фібриляції/тріпотіння передсердь з розвитком серцевої недостатності. За «тиреотоксичної» кардіоміопатії відбуваються розлади функціональної діяльності серця та його органічні ураження. Такі органічні ураження, як гіпертрофія і гіперфункція кардіоміоцитів призводять до розвитку кардіосклерозу та дилатації порожнин серця і викликають серцево-судинну недостатність. Також, відомо, що тиреоїдні гормони змінюють частоту серцевих скорочень, збільшуючи діастолічну деполяризацію синусового вузла та полегшуючи проведення збудження через атріовентрикулярний вузол. Це є причиною електричної гетерогенності, яка збільшує можливість повторного збудження передсердь [428].

За даними ЕКГ та холтерівського моніторингу встановлено, що в обстежуваних пацієнтів з ХГ найчастіше зустрічались: тахікардія (72 %), фібриляція передсердь (11 %), суправентрикулярна екстрасистоля (6,1 %), серцева недостатність (1,1 %).

Підвищення систолічного артеріального тиску було зафіксовано у 1047 пацієнтів, з них нижче норми чи понижений рівень діастолічного артеріального тиску було виявлено у 737 (70,39 %) пацієнтів переважно молодого та середнього віку, а вище норми чи підвищений діастолічний артеріальний тиск у 310 (29,61 %) пацієнтів переважно середнього й похилого віку.

При аналізі вмісту ТТГ і тиреоїдних гормонів по групі в цілому було виявлено очікуване для декомпенсації тиреотоксикозу зниження ТТГ та підвищення концентрації вільних Т4 і Т3 – дані надано в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Вміст ТТГ і тиреоїдних гормонів у пацієнтів з хворобою Грейвса

Гормони	Пацієнти з ХГ, n=1854	Референтні значення
ТТГ, мОд/л	0,05 ± 0,001	0,4 - 4,0
вТ4, нг/дл	2,96 ± 0,08	0,93 - 1,71
вТ3, пг/мл	8,53 ± 0,8	2,02 - 4,43

Окремо було проаналізовано рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів залежно від віку хворих. Розподіл значень рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів залежно від вікової категорії пацієнтів з ХГ надано в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Розподіл значень рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів
залежно від вікової категорії пацієнтів з хворобою Грейвса, (М ± m)**

Вікова група	ТТГ, мОд/л	вТ4, нг/мл	вТ3, пг/мл
Дитячий вік, n = 78	0,04 ± 0,002	2,99 ± 0,19	7,93 ± 0,85
Юнацький вік, n = 132	0,013 ± 0,001	3,41 ± 0,11	9,12 ± 0,74
Молодий вік, n = 747	0,014 ± 0,001	3,28 ± 0,08	9,46 ± 0,51
Середній вік, n = 659	0,017 ± 0,001	3,34 ± 0,12	7,83 ± 0,89
Похилий та старечий вік, n = 238	0,099 ± 0,01*	2,01 ± 0,01	5,01 ± 0,12*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність порівняння групи пацієнтів похилого та старечого віку з іншими віковими групами.

З даних, наведених у таблиці 3.6 випливає, що рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів у пацієнтів дитячого, юнацького, молодого та середнього віку практично не відрізнялись між собою. Винятком були рівні гормонів ТТГ та вТЗ у хворих похилого та старечого віку, що вірогідно відрізнялись від хворих інших груп ($p < 0,05$). Даний факт можливий за рахунок того, що літні люди чутливіші до підвищення рівня тиреоїдних гормонів і, таким чином, звертались до спеціалістів раніше.

Аналіз рівнів антитиреоїдних антитіл при дебюті захворювання продемонстрував значне їхнє підвищення в порівнянні з нормальними референсними значеннями. Так, рівень АТПО складав $274,00 \pm 43,70$ (норма < 34 Од/мл), рівень АТ рТТГ – $10,41 \pm 0,80$ (норма $< 0,5$ Од/л).

Тиреоїд-асоційована орбітопатія була діагностована у 409 (22,06 %) пацієнтів з ХГ. Серед всіх хворих з ТАО жінок було 298, чоловіків – 111 віком від 18 до 79 років (в середньому – $48,42 \pm 1,37$ року).

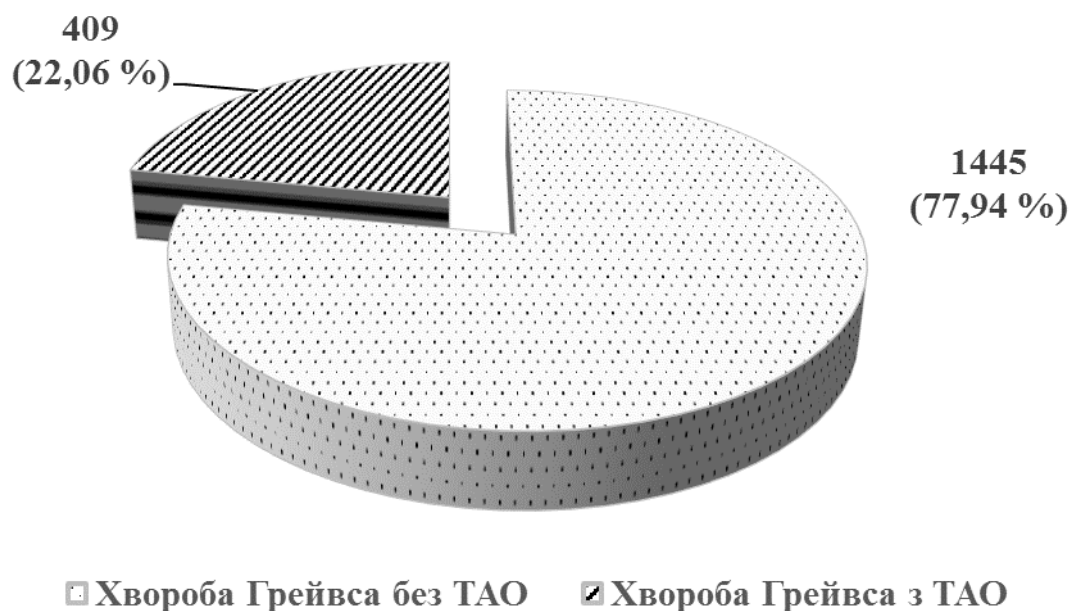


Рисунок 3.3. Кількість хворих з ХГ в залежності від наявності чи відсутності ТАО (загальна кількість хворих – 1854 особи).

Згідно дизайну дослідження хворим з ТАО проводилось обстеження, яке включало вивчення даних анамнезу, скарг пацієнтів, огляд офтальмолога, УЗД та МРТ орбіт. При клінічному обстеженні встановлено, що в групі із 409 хворих з ТАО переважали скарги на: вип'ячування очних яблук у 359 пацієнтів (87,77 %), слезоточивість – у 352 (86,06 %) пацієнтів, відчуття «піску в очах» – у 372 (90,95 %) пацієнтів, кон'юнктивальну ін'єкцію – 335 (81,91 %) пацієнтів. Об'єктивне обстеження зафіксувало позитивні очні симптоми (Грефе, Мебіуса, Штельвага, Кохера, Єлінека).

За даними екзофтальмометрії, екзофтальм зафіксований у $23,07 \pm 0,1$ мм проти $11,8 \pm 0,05$ мм у контролі ($p < 0,05$). Екзофтальм більше 5 мм і лагофтальм (незмикання щілини ока) мав місце у 36 хворих (9,00 %), кератит – у 19 хворих (4,75 %).

Тяжкість захворювання оцінювали за класифікацією NOSPECS, згідно з якою хворі розподілились наступним чином: 2-й ступінь – 484 (25,96 %), 3-й ступінь – 671 (36 %), 4-й ступінь – 634 (34,01 %), 5-й ступінь – 75 (4,02 %) пацієнтів.

Визначення ступеню активності ТАО за CAS виявило, що у більшості хворих (55,75 % випадків) спостерігали активну форму ТАО (> 3 балів).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ХВОРОБИ ГРЕЙВСА

На сьогодні, ХГ розглядається як класичне автоімунне захворювання, в якому головну патогенетичну роль відіграють стимулюючі АТ рТТГ, які здатні стимулювати ріст і функцію тиреоцитів. Оскільки більшість вузлів ЩЗ, включаючи злоякісні, зберігають експресію рТТГ [429, 430, 431], існує ймовірність того, що стимулюючий ефект може бути результатом зв'язування АТ з ТТГ рецепторами вузлових новоутворень (ВУ). Цей процес може відбуватись у тиреоцитах, що мають соматичні генетичні/епігенетичні зміни, які спричиняють зростання ВУ. Добре відомо, що рТТГ чутливий до структурних модифікацій, які відповідають за конститутивну активацію. Так, спорадичні активуючі мутації гена рТТГ є причиною ряду автономно функціонуючих аденом ЩЗ [432, 433].

Незважаючи на те, що жодних мутацій не було виявлено у гені рТТГ при ХГ, втім, багато дослідників вважає, що функціональні властивості мутантних рецепторів ТТГ можуть пояснити механізми, залучені до зв'язку між ХГ та ВУ ЩЗ, в тому числі, і РЩЗ. Оскільки різні шляхи трансдукції, які пов'язані з G-білком, активуються рТТГ, різні мутації можуть переважно активувати або цАМФ, або шлях Ca-PI [434], що супроводжується різними біологічними ефектами. Відомо, що рТТГ є гетерогенними і зв'язуються з різними епітопами [435, 436]. Таким чином, різноманітність взаємодій між стимулюючими АТ та рецепторами ТТГ може відтворювати ефекти різних активуючих мутацій з точки зору конформаційних змін рецептора, коли сигнальні шляхи активуються по-різному й призводять до різного впливу на ріст і функцію ЩЗ [437, 438].

Стимулюючі АТ рТТГ можуть також сприяти росту клітин ЩЗ за допомогою непрямих механізмів, одним з яких є активація системи ІФР. ТТГ

посилює експресію рецепторів ІФР у тиреоцитах людини [439], що може ефективно трансдукувати ефекти ІФР-II [440, 441, 442]. Крім того, АТ рТТГ стимулюють ангіогенез за допомогою активізації фактору росту ендотелію судин (VEGF) та його спорідненого рецептора в клітинах ЩЗ [443]. Таким чином, зовнішні стимулюючі чинники (АТ рТТГ) можуть «співпрацювати» з внутрішніми/генетичними компонентами, що сприяє пухлинному процесу, та впливати на фенотип раку при ХГ.

Згідно з основними завданнями дослідження вивчено особливості структури ЩЗ за ХГ на основі ультразвукових, цитологічних і патоморфологічних методів обстеження.

4.1 Ультразвукові характеристики щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Для дослідження структури ЩЗ ретро- та проспективно оцінювали дані УЗД у 1854 пацієнтів з ХГ.

Встановлено, що дифузний зоб мав місце у 53,07 % пацієнтів, багатовузловий зоб – у 25,62 % пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли спостерігали у 16,07 % пацієнтів, а відсутність зоба – у 5,20 % випадків. Відповідні дані наведені в табл. 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Розподіл пацієнтів з хворобою Грейвса за результатами ультразвукової діагностики щитоподібної залози

Структура ЩЗ	Кількість пацієнтів, n	%
Дифузний зоб	984	53,07
Багатовузловий зоб	475	25,62
Солітарний вузол	298	16,07
Відсутність зоба	97	5,23
Всього	1854	100

Проаналізувавши ультразвукову семіотику ЩЗ у 984 (53,07 % від загальної кількості обстежених з дифузно збільшеною залозою (без вузлових утворень), виявлено, що об'єм ЩЗ коливався від 15,23 до 135,11 см³, і в середньому, складав $47,46 \pm 3,69$ см³. При дифузно збільшеній ЩЗ встановлено три основні типи ехографічної картини: перший тип – у 59 (5,99 %) пацієнтів на тлі нормальної ехощільності навколишніх тканин спостерігали ділянки з дрібнозернистою структурою, яка нагадує структуру слинної залози, та відрізняється від останньої дрібнокрапковими гіперехогенними включеннями. Такий вид ехограми зустрічався на ранніх стадіях захворювання, переважно перед початком медикаментозної терапії. Другий тип – у 408 (41,46 %) пацієнтів на тлі суттєво зниженої ехощільності навколишніх тканин мали місце дрібні різнокаліберні (діаметром 2-4 мм) гіпоехогенні включення округлої форми з чіткими контурами несудинного генезу та гіперехогенні включення крапкового характеру. Ці зміни ехограм мали місце при збільшеному (в 2-2,5 разу) об'ємі залози. Третій тип – у 527 (53,56 %) пацієнтів на тлі значно зниженої ехощільності спостерігали множинні гіперехогенні включення крапкового або лінійного характеру, що надають залозі строкату, неоднорідну структуру. Така ехограма зустрічалась переважно при важких формах тиреотоксикозу та тривалому перебігу захворювання за значної гіперплазії паренхіми залози. Основні УЗ характеристики вузлових утворень надані в табл. 4.1.2.

Як видно з табл. 4.1.2 в групі хворих з багатовузловим зобом переважали пацієнти з розмірами вузлів 11-20 мм (38,10 % пацієнтів), а в групі з солідними вузлами – 5-10 мм (50,33 % пацієнтів). Правильну форму вузлів спостерігали у більшості хворих обох груп (97,47 % при багатовузловому зобі та 97,98 % при солідних вузлах), що вірогідно не відрізнялась між групами. Чіткі контури вузлів також мали місце у переважної більшості хворих обох груп (у 83,53 % хворих з багатовузловим зобом і у 90,27 % хворих із солідними вузлами). Ізоехогенну структуру вузлів спостерігали у 47,31 % пацієнтів з багатовузловим зобом та у 86,24 %

хворих із солідними вузлами ($p > 0,05$). Гіпоехогенну структуру частіше виявляли у вузлах при багатовузловому зобі, ніж у солідних вузлах (25,68 % проти 13,76 %) ($p > 0,05$). Наявність кальцинатів зафіксована у 16,63 % вузлів при багатовузловому зобі та у 7,38 % випадків у солідних вузлах.

Таблиця 4.1.2

Основні ультразвукові характеристики вузлових утворень

Характеристики	Багатовузловий зоб n = 475	Солідні вузли n = 298	p
Розміри:	116 (24,42 %)	150 (50,33 %)	0,0001
11-20 мм	181 (38,10 %)	107 (35,90 %)	0,589
21-35 мм	100 (21,05 %)	26 (8,72 %)	0,0001
> 35 мм	78 (16,42 %)	15 (5,033 %)	0,0001
Форма:			
правильна	463 (97,47 %)	292 (97,98 %)	0,829
неправильна	12 (2,53 %)	6 (2,01 %)	0,829
Межі:			
чіткі	392 (82,53 %)	269 (90,27 %)	0,004
нечіткі	83 (17,47 %)	29 (9,73 %)	0,004
Ізоехогенні	353 (47,31 %)	257 (86,24 %)	0,0001
Гіпоехогенні	122 (25,68 %)	41 (13,76 %)	0,0001
Кальцинати	79 (16,63 %)	22 (7,38 %)	0,0003

Таким чином, при ХГ дифузний зоб спостерігається тільки у 53,33 % випадків, тому загальноприйнятю назву цієї нозології – «дифузний токсичний зоб», яку з радянських часів і дотепер використовують в Україні, доцільно замінити на «хворобу Грейвса», яка є більш коректною, оскільки полегшує формулювання повного діагнозу та комунікацію із західними колегами.

Окремо проаналізовано вікову структуру хворих з доброякісними і злоякісними новоутвореннями ЩЗ за ХГ.

Розподіл хворих із морфологічно підтвердженими доброякісними новоутвореннями за віком наведено в табл. 4.1.3.

Таблиця 4.1.3

**Розподіл хворих з доброякісними новоутвореннями
щитоподібної залози за віком**

Вік (роки)	Кількість пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів (%)
0-18	6	1,47
19-25	10	2,44
26-55	203	49,63
56-65	121	29,58
Понад 65	69	16,87
Всього	409	100

Як видно, серед хворих з ХГ і доброякісними новоутвореннями переважали пацієнти віком 25-55 років, що становило 49,63 %, другою за чисельністю була група хворих віком від 55 до 65 років – 29,58 % від загальної кількості хворих з доброякісними новоутвореннями ЩЗ. Частка хворих віком понад 65 років складала 16,87 %. Значно меншою була група віком від 19 до 25 років – 2,44 % і віком до 18 років – 1,47 %.

4.2 Цитологічні та цитоімунохімічні характеристики вузлових утворень за хвороби Грейвса

За результатами УЗД ЩЗ на пункційну біопсію з цитологічним дослідженням пунктату були направлені 205 пацієнтів з ХГ і вузловими утвореннями ЩЗ. Результати цитологічного дослідження надані в табл. 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

**Результати цитологічного дослідження пацієнтів з хворобою Грейвса,
оцінені за системою «Бетезда» (BSRTC)**

Тип BSRTC	К-ть пацієнтів	%
I	7	3,41
II	132	64,39
III	15	7,32
IV	10	4,88
V	13	6,34
VI	28	13,65
Всього	205	100

Як видно з представленої табл. 4.2.1 при цитологічних дослідженнях пунктатів вогнищевих утворень за ХГ, частоти цитологічних заключень були розподілені наступним чином: вузловий зоб (BSRTC-2) встановлено в 132 (64,39 %) випадків, вузловий зоб з атипією невизначеного характеру – в 19 (7,28 %) випадків, вузловий зоб з Б-клітин (BSRTC-4) також – у 19 (7,28 %) випадків, у 7 (2,68 %) випадків пунктати були малоінформативними (BSRTC-1), у 28 (10,73 %) випадків була встановлена папілярна карцинома, та ще у 15 (5,75 %) – підозра на малігнізацію.

Детальний аналіз цитологічних характеристик досліджуваних випадків продемонстрував, що для вузлових зобів була характерною їхня класична цитологічна картина, з наявністю пластів фолікулярного епітелію регулярної структури, без ознак атипії та поліморфізму, спостерігали колоїд. Для таких випадків була характерною виражена імуноцитохімічна реакція практично всіх епітеліальних клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно була виявлена висока активність тиреоїдної пероксидази в епітелії (рис. 4.2.1).

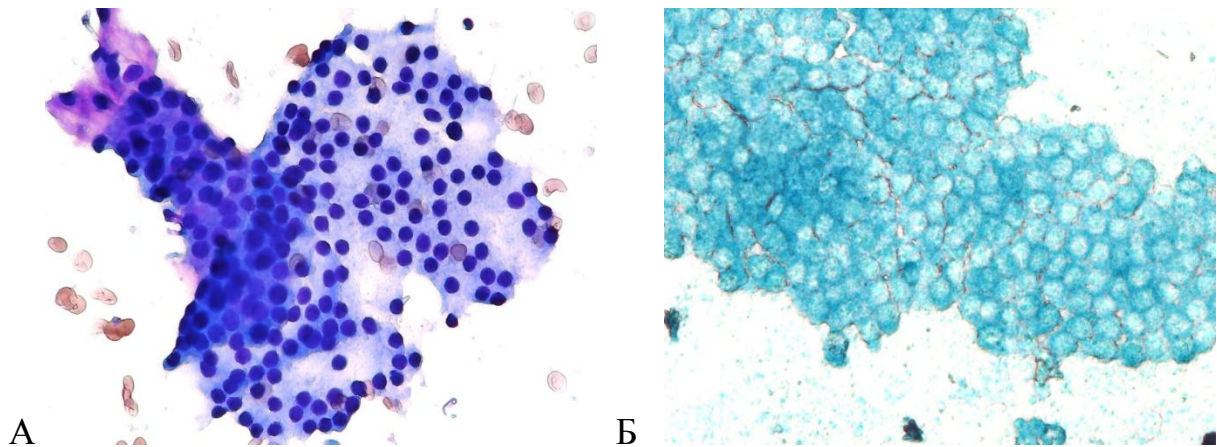


Рисунок 4.2.1. Цитограма пунктату вузлового зоба: А – епітелій в пунктаті; забарвлення за Романовським; Б – інтенсивна цитохімічна реакція виявлення тиреоїдної пероксидази; х 200.

Для випадків аденоматозних вузлів, цитологічна картина була більш «виразною» і характеризувалась наявністю ознак проліферації та поліморфізму частини епітеліальних клітин. Для цих випадків була характерною виражена позитивна імуноцитохімічна реакція більшості клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, що свідчило на користь доброякісної природи вузлів (рис. 4.2.2).

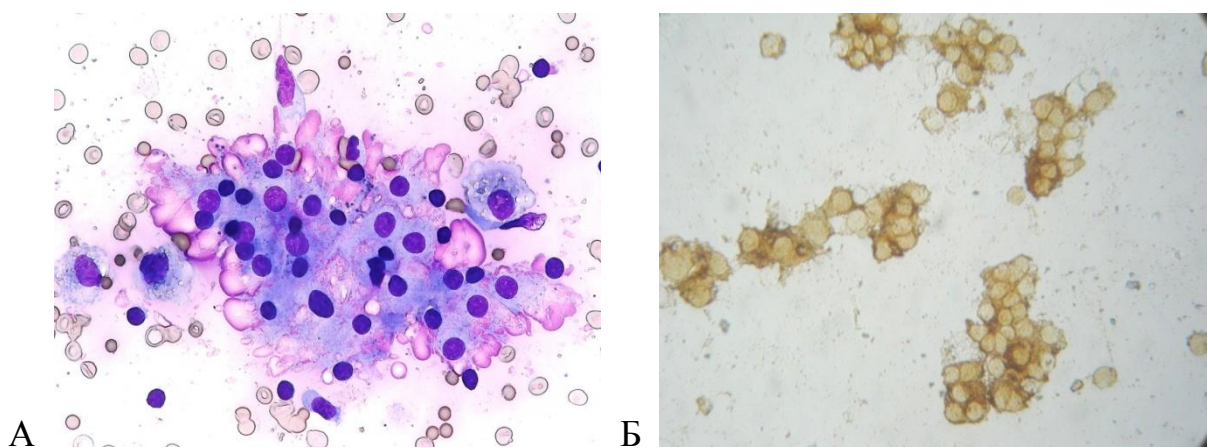


Рисунок 4.2.2. Цитограма пунктату аденоматозного вузла: А – епітелій пунктату; забарвлення за Романовським; Б – виразна імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази; х 200.

Проте, слід відзначити більш гетерогенну антигенну реакцію, частина клітин реагувала з антитілами менш яскраво, зустрічалися поодинокі епітеліальні клітини зі слабкою експресією тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно була виявлена дуже виразна експресія тиреоїдної пероксидази в більшості епітеліальних клітин, яка була яскравішою за подібну в пунктатах вузлових зобів.

Вузлові зоби з вираженою проліферацією Б-клітин характеризувалися помірною реакцією з антитілами до тиреоглобуліну в 80-87 % епітеліоцитів і помірною реакцією з антитілами до тиреоїдної пероксидази в 78-85 % епітеліоцитів. Цитохімічну реакцію на виявлення тиреоїдної пероксидази не проводили.

Результати проведених цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень пунктів вогнищевих утворень при ХГ представлені в табл. 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

**Цитологічні характеристики вогнищевих утворень за хвороби Грейвса
(n = 205)**

Кількість випадків	Цитологічні характеристики	Імуноцитохімічні характеристики (% тиреоцитів у пунктаті)		
		Тирео- глобулін	ТПО (Імуно- цитохімія)	ТПО (Цитохімія)
1	2	3	4	5
Неінформативні препарати (3,41 %)	Кров, колоїд	-	-	-
Вузловий зоб (34,14 %)	Пласти регулярної структури, колоїд	90-98 %	92-97 %	Всі

Продовження табл. 4.2.2

1	2	3	4	5
Аденоматозний вузол (30,24 %)	Проліферація, інколи поліморфізм епітелію	82-95 %	85-92 %	Більша частина
Вузловий зоб з Б-клітин (7,32 %)	Виражена проліферація Б-епітелію на тлі незначної кількості фолікулярного епітелію	80-87 %	78-85 %	-
Пухлина мікрофолікулярної будови (4,88 %)	Велика кількість мікрофолікулів; пласти нерегулярної структури	65 %	40 %	30 %
Підозра на малігнізацію (6,34 %)	Ознаки атипії, епітелію, інколи – пласти нерегулярної структури	70 %	18 %	Поодинокі
Папілярна карцинома (13,67 %)	Пласти нерегулярної структури, внутрішньоядерні інвагінації, мікроядра	69 %	22 %	Поодинокі

Таким чином, проведення комплексних цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень вогнищевих утворень за ХГ дозволили визначити їхню природу. В жодному випадку в пунктатах вогнищевих утворень не було виявлено цитологічних ознак лімфоїдної інфільтрації, яка спостерігалась у пунктатах тканин за ХГ.

4.3 Результати гістологічного дослідження щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Для вивчення морфологічної будови ЩЗ за ХГ, в тому числі, і вузлових утворень, було проведено гістологічне дослідження мікро- та макропрепаратів. Всю патологічну документацію (макроопис біоптатів, мікроопис препаратів) щодо означених пацієнтів з ХГ було перевірено/додатково переглянуто та проаналізовано архівні гістологічні препарати (забарвлені гематоксилін-еозином) згідно з рекомендаціями останніх видань Гістологічної класифікації тиреоїдних пухлин ВООЗ та класифікації TNM.

За даними гістологічного дослідження препаратів ЩЗ (n=600), виявлені гістологічні характеристики, які представлені в табл. 4.3.1. Необхідно зазначити, що у препаратах часто спостерігали поєднання декількох зазначених характеристик.

Як видно з представленої табл. 4.3.1, у переважній більшості препаратів ЩЗ за ХГ мали місце тиреоїдит з лімфоїдною інфільтрацією – 79,17 %, гіперплазія фолікулярного епітелію – 56,33 %, оксифільно-клітинні зміни – 29,00 %.

За результатами патоморфологічного дослідження доброякісні новоутворення ЩЗ були виявлені у 409 (22,06 %) хворих із загальної кількості прооперованих пацієнтів з ХГ. Групу склали 363 жінки та 46 чоловіків.

Таблиця 4.3.1

Гістологічні характеристики макропрепаратів видаленої щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Характеристики	Кількість хворих, абс. число (n = 600)	Кількість хворих, %
Солідні ділянки	80	13,33
Мікрофолікулярна будова	139	23,17
Оксифільно-клітинні зміни	174	29,00
Тиреоїдит/лімфоїдна інфільтрація	475	79,17
Гіперплазія фолікулярного епітелію	338	56,33
Мікрокісти	79	13,16
Склероз строми	73	12,17

За даними гістологічного обстеження доброякісних вузлових утворень 409 препаратів ЩЗ, виявлені гістологічні варіанти, що наведені в табл. 4.3.2.

Таблиця 4.3.2

Структура гістологічних варіантів доброякісних вузлових новоутворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Гістологічний варіант	Кількість випадків, n	Кількість випадків, %
ХГ з аденоматозним зобом	104	25,43
Аденома	70	17,11
Колоїдний БВЗ	78	19,07
Кісти/нодулярна гіперплазія	141	34,47
Солідний вузол	9	2,20
Тиреоїдит	7	1,71
Загалом:	409	100

Загальна кількість випадків аденоматозного зобу складала 104, що становило 25,43 % від загальної кількості хворих. Кількість аденом складала 70 випадків, з них В-клітинних аденом було 6, що становило 8,57 % від загальної кількості аденом. Нодулярна гіперплазія зафіксована в 141 (34,47 %) випадку, з них 20 випадків склали кісти ЩЗ. Солідні вузли зустрічались у 9 випадках, що становило 2,20 % від загальної кількості хворих, а тиреоїдит – у 7 випадках, що становило 1,71 %. Таким чином, серед морфологічно підтверджених доброякісних новоутворень за ХГ переважали випадки нодулярної гіперплазії та аденоматозного зобу.

4.4 Результати ультразвукових, цитологічних, цитоімунохімічних і гістологічних досліджень раку щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Із 1854 пацієнтів, прооперованих з приводу ХГ, рак ЩЗ, за даними гістологічного дослідження, виявлено у 195 пацієнтів (жінки – 164; чоловіки – 31), а саме у 10,54 %.

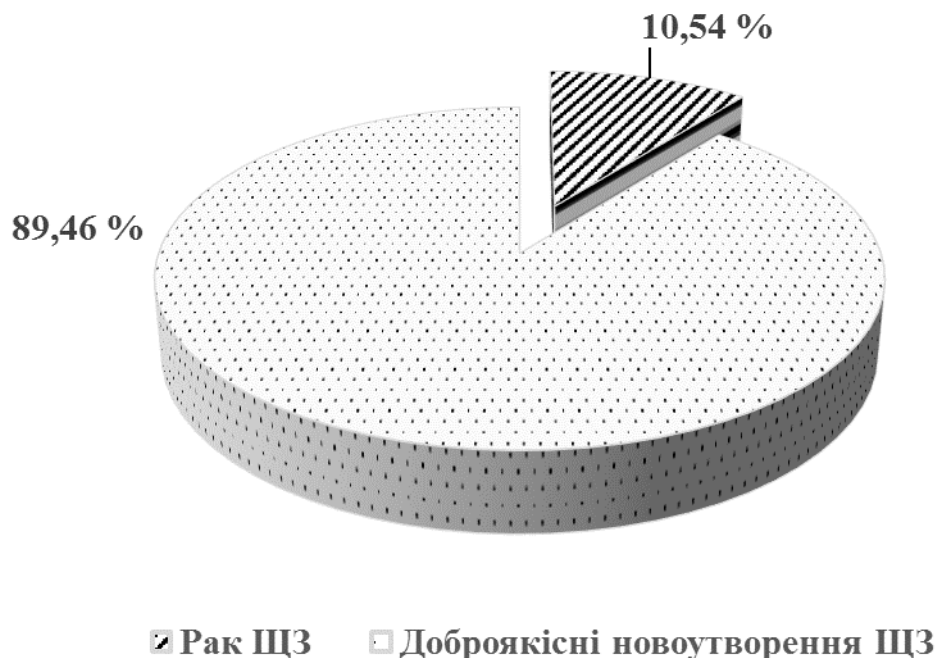


Рисунок 4.4.1 Розподіл злоякісних і доброякісних новоутворень ЩЗ у хворих з ХГ (загальна кількість хворих – 1854 особи).

Аналіз розподілу хворих за віком продемонстрував, що в групі хворих з раком ЩЗ переважали пацієнти молодого та середнього віку (38,46 % та 40,51% відповідно), менш чисельними були групи похилого (13,33 %) та юнацького віку (4,62%). Пацієнтки дитячого віку (2 пацієнтки 14 років і 2 – 17 років) становили 2,05 % (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Розподіл пацієнтів з раком щитоподібної залози та хворобою Грейвса за віковими групами

Вікова група	Кількість пацієнтів, n	%
Дитячий вік (0-18)	4	2,05
Юнацький вік (18-25)	9	4,62
Молодий вік (25-44)	75	38,46
Середній вік (44-60)	79	40,51
Похилий вік (60-75)	26	13,33
Старечий вік (75-90)	2	1,03
Всього	195	100

Перед хірургічним втручанням всі пацієнти отримували антитиреоїдну терапію в поєднанні з β -блокаторами, в результаті чого у 100 % хворих був досягнутий стан еутиреозу, що підтверджено даними гормонального дослідження: ТТГ – $0,69 \pm 0,01$ мОд/л (норма 0,4-4,0), вТ4 – $1,75 \pm 0,09$ нг/дл (норма 0,93-1,71), вТ3 – $3,61 \pm 0,27$ пг/мл (норма 2,02-4,43). Рівні АТ рТТГ та АТПО значно перевищували референсні значення, що підтверджувало наявність ХГ. Рівень АТ рТТГ склав $11,98 \pm 2,45$ МО/л (норма $< 1,75$ МО/л), АТПО – $166,5 \pm 34,62$ МО/мл (норма < 34 МО/мл). Характеристики групи хворих за даними ТТГ, тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл наведені в табл. 4.4.2.

Таблиця 4.4.2

**Гормональні та імунологічні показники групи хворих з хворобою
Грейвса та раком щитоподібної залози**

Показник	Значення
ТТГ, мОд/л	0,69 ± 0,01
вТ4, нг/дл	1,75 ± 0,09
вТ3, пг/мл	3,61 ± 0,27
АТПО, МО/мл	166, 5 ± 34,62
АТ рТТГ, МО/л	11, 98 ± 2,45

За результатами УЗД, результати якого представлені в табл. 4.4.3, проаналізовано кількість хворих на ХГ та РЩЗ з поодинокими вузлами, багатовузловим зобом та дифузною структурою ЩЗ (без вузлових утворень).

Таблиця 4.4.3

**Розподіл хворих залежно від даних ультразвукового дослідження
щитоподібної залози**

Показник	Кількість, n	%
Багатовузловий зоб	90	46,15
Поодинокі вузлові утворення	53	27,18
Дифузний зоб	52	26,67
Всього	195	100

Виявлено, що найчастіше рак ЩЗ мав місце на фоні багатовузлового зобу (46,15 %), в 27,18 % – у поодиноких вузлах, а на тлі дифузного зобу (без наявності вузлів) рак ЩЗ спостерігали в 26,67 % і в цих випадках клініцисти не мали підозри на рак ЩЗ у пацієнтів з ХГ.

Ретроспективно з'ясовано, що показання до проведення ТАПБ мали із 195 пацієнтів лише 82 (42,05 %), у яких зафіксовано розміри вузлів ЩЗ

понад 1 см в діаметрі та менші ніж 1 см за таких ультразвукових ознак малігнізації, як наявність кальцифікатів, гіпоехогенна ехоструктура та нечіткість/нерівність контурів вузлових утворень.

Результати цитологічного дослідження вузлів ЩЗ 82-х пацієнтів з ХГ і гістологічно підтвердженими карциномами ЩЗ, надані в табл. 4.4.4. Групою контролю в даному дослідженні були хворі з карциномами ЩЗ без наявності ХГ.

Таблиця 4.4.4

Результати цитологічного дослідження гістологічно підтверджених карцином щитоподібної залози групи пацієнтів з хворобою Грейвса порівняно з групою пацієнтів без хвороби Грейвса, оцінені за системою «Бетезда» (BSRTC)

Тип за BSRTC	Кількість пацієнтів з ХГ, n, (%)	Кількість пацієнтів без ХГ, n (%)	P
I	1(1,22)	0 (0)	p=1,000
II	28 (34,15)*	5 (6,09)	p=0,000
III	5 (6,09)	3 (3,66)	p=1,000
IV	7 (8,54)	6 (7,2)	p=0,963
V	13 (15,85)	19 (23,2)	p=0,3245
VI	28 (34,15)*	49 (59,76)	p=0,0018
Всього	82	82	

Примітка. * – $p < 0,005$ статистично значущі відмінності у групах порівняння за критерієм χ^2 .

Дані представлені з поправкою Йетса на безперервність.

Порівняння результативності цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ у пацієнтів з ХГ з групою пацієнтів без ХГ показало, що у пацієнтів без ХГ карциноми виявляли статистично частіше, ніж за її наявності. При цьому, хибно-негативний результат був отриманий при ХГ

статистично імовірно частіше, ніж при її відсутності. Тобто, наявність ХГ значно ускладнює цитологічну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів у 5 разів, а результативність виявлення карцином зменшує у 1,7 разу.

Цитологічне дослідження дозволило встановити атипію неясного генезу в 6,09 % випадків, фолікулярну неоплазію у 8,54 % випадків, підозру на малігнізацію у 15,85 % випадків і підтвердило папілярну та медулярну карциному у 34,15 % випадків від усіх проведених цитологічних досліджень. Цитологічний діагноз «медулярна карцинома» був встановлений завдяки виразній позитивній реакції епітелію з антитілами до кальцитоніну (рис. 4.4.2).

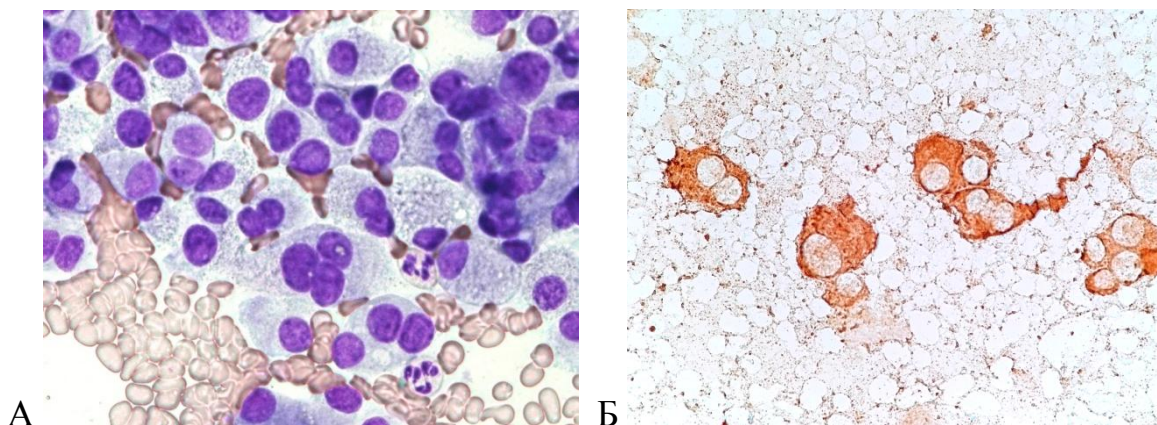


Рисунок 4.4.2. Пунктат медулярної карциноми щитоподібної залози: А – цитологічна картина, забарвлення за Романовським; Б – позитивна імуноцитохімічна реакція з антитілами до кальцитоніну, х 400.

При перерахунку кількості остаточно підтверджених папілярних (26 випадків – 13,33%) і медулярних (2 випадки – 1,03%) карцином на загальну кількість обстежених хворих (195 пацієнтів), відсоток позитивних результатів становив лише 14,36 %.

Показаннями до хірургічного лікування пацієнтів з ХГ були: зоб з великим об'ємом (> 40 мл), тривалий перебіг хвороби з частими рецидивами,

важка форма тиреоїд-асоційованої орбітопатії, підозра на малігнізацію, цитологічно підтверджена ПКЩЗ. Всім хворим була виконана тиреоїдектомія.

За даними гістологічного дослідження ЩЗ 195 прооперованих пацієнтів, у 178 (91,28 %) виявлена папілярна карцинома, у 12 (6,15 %) – фолікулярна карцинома, у 5 (2,56 %) – медулярна карцинома (рис. 4.4.3).

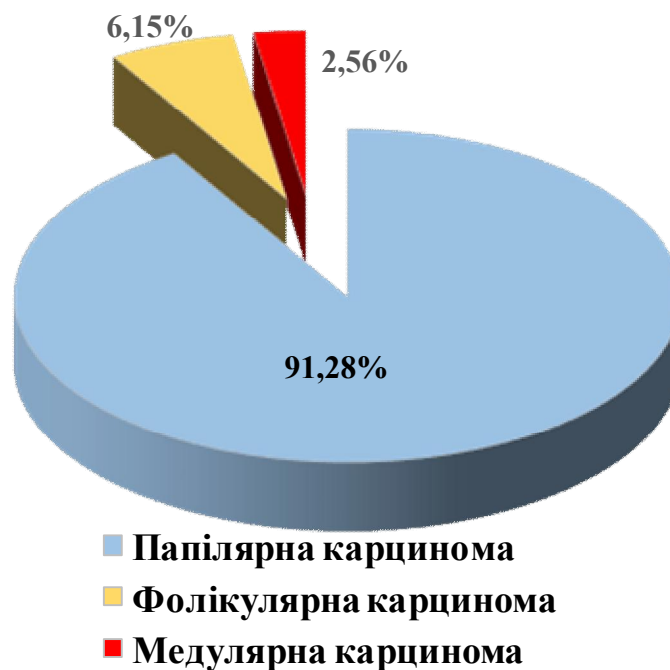


Рисунок 4.4.3. Структура розподілу раку щитовидної залози серед пацієнтів з ХГ

Таким чином, виконане дослідження дозволило встановити, що хоч поширеність раку ЩЗ при ХГ невелика (10,52 %), передопераційна діагностика дозволила чітко встановити діагноз тільки у 14,36 % із 195 хворих. За результатами УЗД із 195 пацієнтів показання до проведення ТАПБ мали лише 42,05 %, оскільки у 26,67 % хворих не виявили вогнищевих утворень, а в 31,28 % вони не мали ультразвукових ознак малігнізації (рис. 4.4.4).

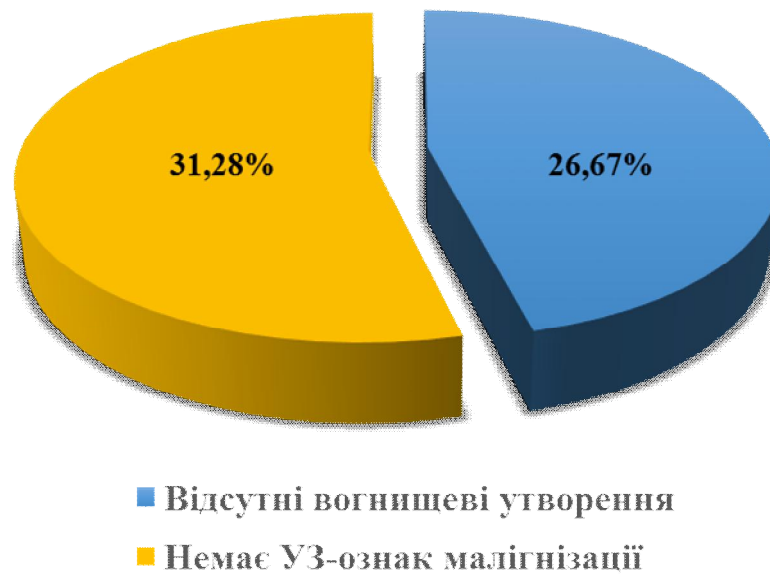


Рисунок 4.4.4. Частка хворих на ХГ з відсутніми показаннями до проведення ТАПБ.

Проблеми цитологічної діагностики полягають в тому, що епітелій пунктатів при ХГ може мати ознаки виразної атипії, яка може призвести до хибно-позитивних цитологічних заключень, але виконані нами дослідження демонструють, навпаки, деяку хибно-негативну діагностику. Оскільки цитологічні характеристики епітелію практично не відрізняються у високо диференційованих папілярних і фолікулярних карциномах та аденомах, цитологічне заключення буде мати вигляд, як «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III), що ми і спостерігаємо в даному дослідженні. В деяких випадках наявності мікрокарцином, злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктатів при проведенні ТАПБ.

В нашому дослідженні у 195 хворих (10,52 %) за остаточним патологічним діагнозом встановлено наявність тиреоїдної карциноми, що співпадає з частотою РЩЗ при ХГ за даними літератури. Із загальної кількості випадків РЩЗ (195 хворих), випадково виявлені тиреоїдні

карциноми в пацієнтів на тлі дифузного зоба діагностовано у 47 хворих, що становило 24,10 %.

При дослідженні було з'ясовано, що всі виявлені пухлини були папілярними мікрокарциномами розміром до 10 мм. У 46 пацієнтів вони представлені виключно ВПТК розміром від 0,3 до 8 мм, а в одного – одночасно ВПТК розміром 1 мм та фолікулярною мікрокарциномою розміром 9 мм. Середній розмір ВПТК – $3,9 \pm 1,8$ мм.

При макроскопічному дослідженні препарату, доставленого з операційної, наявність МВПТК зареєстровано в 16 (34,0 %) випадків, а наявність справжніх окультних папілярних тиреоїдних карцином (СОПТК), визначеної тільки при мікроскопічному аналізі гістологічних препаратів, – у 31 (66,0 %) випадку, тобто СОПТК у нашому дослідженні зустрічалися при ХГ на тлі дифузного зоба вірогідно частіше ($p = 0,0036$; табл. 4.4.5, рис. 4.4.2).

Розмір СОПТК був вірогідно меншим порівняно з МВПТК: $5,8 + 1,2$ мм і $2,8 + 1,1$ мм відповідно ($p < 0,0001$). В більшості випадків ВПТК в обох групах були неінкапсульованими пухлинами. Інкапсульовані ВПТК мали ознаки капсулярної інвазії. За останньою Гістологічною Класифікацією ВООЗ папілярні карциноми розміром до 10 мм виділено в окремий підтип «мікрокарцинома», але зазвичай патологи при описі мікропрепарату додатково вказують домінуючу гістологічну будову пухлини, що ми також робимо при публікації отриманих результатів [443, 444].

У дослідженні жодних вірогідних відмінностей в домінуючій архітектоніці пухлин між двома групами не простежувалося. Як у МВПТК, так і в СОПТК солідно-трабекулярна будова відмічалася рідше, ніж фолікулярна чи папілярна (табл. 4.4.5, рис. 4.4.3).

Таблиця 4.4.5

Характеристики випадкових папілярних тиреоїдних карцином у пацієнтів із хворобою Грейвса на тлі дифузного зоба

Характеристики	МВПТК	СОПТК	p-value	OR
	кількість чи середнє значення (% чи SD) ¹	кількість чи середнє значення (% чи SD)		
1	2	3	4	5
Кількість хворих	16 (34,0)	31 (66,0)	0,0036	0,26
Вік, роки	39,8 (13,7)	38,3 (12,1)	0,6134	
Стать (Ж/Ч, %Ч)	15/1 (6,3)	26/5 (16,1)	0,6484	0,35
Розмір пухлини, мм	5,8 (1,2)	2,8 (1,1)	< 0,0001	
Інкапсульованість пухлини:				
повна капсула	4 (25,0)	3 (9,7)	0,2083	3,11
інвазія до капсули	2 (50,0)	3 (100)	0,4286	0,14
інвазія за межі капсули	1 (25,0)	0	1,0000	3,00
Домінантна структура:				
Папілярна	6 (37,5)	11 (35,5)	1,0000	1,10
Фолікулярна	7 (43,8)	15 (48,4)	1,0000	0,83
солідно-трабекулярна	3 (18,7)	5 (16,1)	1,0000	0,74
Онкоцитарні зміни	2 (12,5)	5 (16,1)	1,0000	0,74
Супутня тиреоїдна карцинома	0	1 (3,2)	1,0000	0,61

Продовження табл. 4.4.5

1	2	3	4	5
Супутня вузлова патологія	1 (6,3)	3 (9,7)	1,0000	0,62
Супутній тиреоїдит	8 (50,0)	16 (51,6)	1,0000	0,94
Інвазійність пухлини:				
інтратиреоїдне поширення	6 (37,5)	2 (6,5)	0,0130	8,70
екстратиреоїдне поширення	0	0	-	-
мультифокальний ріст	3 (18,7)	5 (16,1)	1,0000	1,20
лімфатично-кровоносна інвазія	0	0	-	-
pT категорія (8 видання TNM)				
pT1a	16 (100)	31 (100)	-	-
pT1b	0	0	-	-
pT2	0	0	-	-
pT3	0	0	-	-
pT3a	0	0	-	-
pT3b	0	0	-	-
pN категорія:				
pN1	0	0	-	-
pN0	1 (6,3)	0	0,3404	6,10
pNx	15 (93,7)	31 (100)	0,3404	0,16
Обсяг операції:				
Тиреоїдектомія	16 (100)	31 (100)	-	-
Органозберігаюча	0	0	-	-

Продовження табл. 4.4.5

1	2	3	4	5
Лімфодисекція:				
Відсутня	15 (93,7)	31 (100)	0,3404	0,16
Центральна	1 (6,3)	0	0,3404	6,10
Радіойодтерапія після операції:				
кількість хворих	3 (18,8)	10 (32,3)	0,4942	0,49
кількість курсів	1,3 (0,6)	1,2 (0,6)	0,6577	
активність радіофармпрепарату, МБк	4045 (1948)	4586 (2678)	07995	
Результати радіойодтерапії:				
N1	0	0	-	-
M1	0	0	-	-
нечутливі до радіойоду	0	0	-	-
Рецидиви ПТК:				
Локальні	0	0	-	-
регіонарні метастази	0	0	-	-
віддалені метастази	0	0	-	-
Тривалість спостереження після операції, роки	3,9 (2,7)	4,2 (3,3)	0,9999	-

Примітки: МВПТК – випадкова папілярна тиреоїдна карцинома (за макроскопічним описом); СОПТК – справжня окультна папілярна тиреоїдна карцинома (за мікроскопічним описом); ¹ – % для «категоричних» даних; SD – (стандартне відхилення) для «безперервних» кількісних даних.

Важливою ознакою поведінки злоякісної пухлини є її інвазійні властивості. В наведеній табл. 4.4.5 привертає увагу суттєва частота багатофокусного росту ВПТК в обох групах (18,7 % і 16,1 % відповідно) та частіші ознаки інтратиреоїдного розповсюдження в групі МВПТК порівняно з СОПТК (37,5 % і 6,5 % відповідно, $p < 0,0130$; OR = 8,70). Жодних інших ознак агресивності поведінки ВПТК в обох групах не визначалося, всі вони за 8-м виданням TNM класифікації відносилися до категорії pT1a (табл. 4.4.5). Слід відмітити також, що в 50 % випадків ВПТК мали ознаки тиреоїдиту в позапухлинній тканині, що з нашої точки зору, посилює гетерогенність будови тканини ЩЗ за ХГ при УЗД і ускладнює можливість виявлення ВПТК на передопераційному етапі.

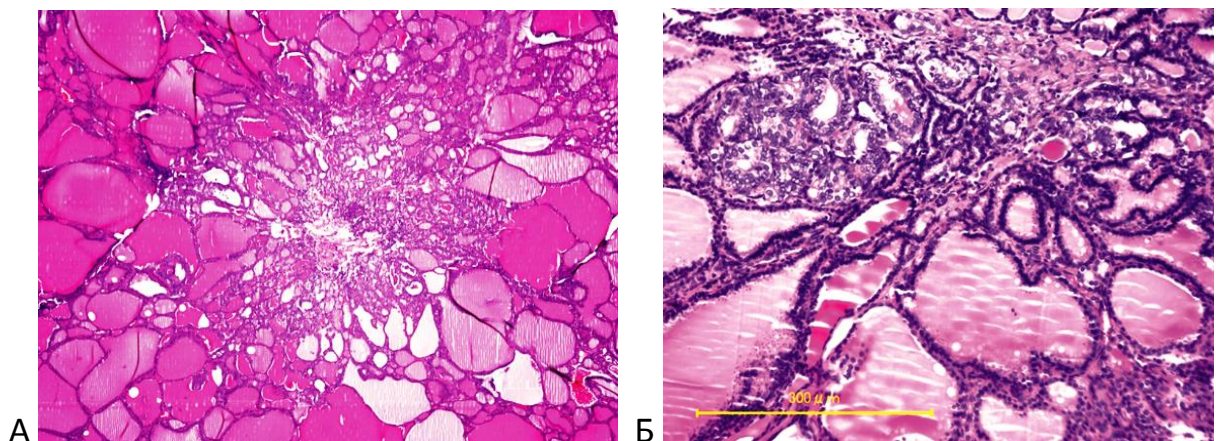


Рисунок 4.4.5. Справжні окультні папілярні мікрокарциноми при хворобі Грейвса на тлі дифузного гіперпластичного зоба. А – неінкапсульована пухлина розміром 2 мм переважно фолікулярної будови з мінімальним поширенням у прилеглу тиреоїдну тканину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, X20. Б – неінкапсульована пухлина розміром 0,3 мм переважно фолікулярної будови з помірними ознаками поширеності в прилеглу тиреоїдну тканину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, X200.

Під час операції всім 47 пацієнтам виконано тиреоїдектомію, а центральну лімфодисекцію – тільки в одному випадку із неінкапсульованою МВПТК розміром 6 мм, метастази карциноми у видалених лімфовузлах були відсутніми (табл. 4.4.5).

Тривалість післяопераційного спостереження хворих суттєво не відрізнялася в обох групах і складала $3,90 \pm 2,70$ (від 0,40 до 10,70) і $4,20 \pm 3,30$ (від 0,2 до 11,2) років, відповідно ($p = 0,9999$). Медіана тривалості спостереження була також практично однаковою в обох групах (3,6 і 3,5 років відповідно). 13 із 47 хворих (27,7 %) отримували післяопераційну радіоїодтерапію, за якої в жодному випадку не було виявлено регіонарних чи віддалених метастазів. Не зафіксовано також у жодному випадку локальних чи регіонарних рецидивів ВПТК впродовж періоду спостереження (табл. 4.4.5).

Таким чином, частота ВПТК на тлі дифузного зоба серед усієї досліджуваної когорти прооперованих пацієнтів за ХГ була невеликою та становила лише 2,50 % (47 з 1854 випадків), але серед встановлених за ОПД карцином ЩЗ частота таких уражень була вже суттєво вищою – 24,10 % (47 з 195 випадків, $p < 0,0001$; OR = 12,2), що пояснює жваве обговорення за останні роки клінічного значення ВПТК.

З отриманих нами даних, в першу чергу, впливає необхідність ретельного ставлення патологів, як до опису макропрепарату, так і до аналізу гістологічних мікропрепаратів при ХГ з дифузним зобом, тому що всі наявні ВПТК були мікропухлинами, водночас в 66 % випадків – справжніми окультними. Виявлені ВПТК слід віднести до мінімально інвазійних пухлин, які, незважаючи на значну частоту ознак багатофокусного росту, не призводять до жодних ускладнень (при виконанні тиреоїдектомії) в післяопераційному періоді, водночас, як при застосуванні РЙТ, так і при відмові від неї. Вочевидь, що хворим у ВПТК за ХГ на тлі дифузного зоба призначення післяопераційної РЙТ не має сенсу.

Висновки до розділу:

1. Дослідження структури ЩЗ за даними УЗД у 1854 пацієнтів з ХГ дозволило встановити, що дифузний зоб мав місце у 53,33 % пацієнтів, багатовузловий зоб – у 25,48 % пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли – у 15,99 % пацієнтів, а відсутність зоба – у 5,20 % випадків.

2. За даними гістологічного дослідження поширеність раку ЩЗ при ХГ становила 10,52 %. Папілярна карцинома виявлена у 91,28 % пацієнтів з ХГ, фолікулярна карцинома – у 6,15 %, медулярна карцинома – у 2,56 %.

3. Складність ультразвукової верифікації злоякісних утворень ЩЗ при ХГ обумовлена тим, що у 26,67 % хворих відсутні вогнищеві утворення, а в 31,28 % вони не мають ультразвукових ознак малігнізації.

4. Цитологічні дослідження дозволили встановити атипію неясного генезу і фолікулярну неоплазію в 14,63 % випадків, підозру на малігнізацію або карциному в 50 % випадків. Хибно-негативні результати були отримані в 34,15 % випадків.

5. Частота випадкових папілярних карцином на тлі дифузного зоба серед усіх 1854 прооперованих пацієнтів з хворобою Грейвса становила 2,5 %, але була суттєво вищою серед встановлених за остаточним патологічним діагнозом 195 карцином щитоподібної залози (24,1 %).

6. Виявлені випадкові папілярні карциноми не перевищували за розміром 10 мм, тобто були мікрокарциномами, та незалежно від того, було їх виявлено макроскопічно чи тільки мікроскопічно, характеризувалися подібною будовою і мінімальними інвазійними властивостями.

7. За результатами післяопераційного спостереження, в жодному випадку не зафіксовано локальних чи регіонарних рецидивів карцином, незалежно від того, отримували пацієнти лікування радіойодом чи ні, що ставить під сумнів доцільність використання радіойодтерапії за наявності випадкової папілярної мікрокарциноми при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Тронько НД, Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, Бережна ІЮ, Антонів ВР. Аналіз результатів ультразвукових, цитологічних та морфологічних досліджень у хворих на дифузний токсичний зоб. Лікарська справа. 2015; 3-4:115–120.
2. Булдігіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Лисова ЗГ. Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2018;23(2):141–146.
3. Булдігіна ЮВ. Чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан щитоподібної залози при цій нозології. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):46–52.
4. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Шляхтич СЛ, Тарашенко ЮМ. Ультразвукові та цитологічні характеристики вогнищевих утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса. Ендокринологія. 2020; 25(2):101–109.
5. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку ЩЗ при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринології. 2020;4:26–32.
6. Зурнаджи ЛЮ, Булдігіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження пацієнтів. Ендокринологія. 2020; 25(3):207–214.
7. Булдігіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419.

8. Buldygina YuV, Zelinska AV, Zurnadzhy LYu, Tarashchenko YuM, Shlyakhtych SL, Tronko MD. Morphological features of benign focal neoplasms of the thyroid in Graves' disease. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;16(4):46–52.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА ХВОРОБИ ГРЕЙВСА

В патогенезі АЗЩЗ, взагалі, і ХГ, зокрема, провідна роль належить антитиреоїдним антитілам. Загалом, при автоімунних захворюваннях ЩЗ відбуваються схожі процеси, які розвиваються за подібними патофізіологічними механізмами. В окремих випадках в одного і того ж пацієнта може спостерігатися трансформація одного автоімунного захворювання ЩЗ в інше (overlap – синдром). Наразі відомо, що головна роль в автоімунному ураженні ЩЗ при ХГ надається саме АТ рТТГ та АТПО.

5.1 Концентрація антитиреоїдних автоантитіл за маніфестації хвороби Грейвса та в процесі медикаментозного лікування

Згідно з завданнями дослідження було проаналізовано рівні АТПО та АТ рТТГ у хворих при первинному встановленні/підтвердженні діагнозу, їх динаміки при лікуванні антитиреоїдними препаратами, після хірургічного лікування та при післяопераційних рецидивах хвороби Грейвса.

Група порівняння (контрольна група) в даному фрагменті дослідження складалась із 36 пацієнток з токсичною аденомою (ТА), оскільки при цій патології тиреотоксикоз розвивається не внаслідок автоімунного процесу й рівні антитиреоїдних антитіл, зазвичай, не змінені.

Аналізували показники 310 пацієнтів з ХГ, які надалі були розділені на дві групи – одну групу склали 126 пацієнтів з ХГ і ТАО, другу групу – пацієнти з ХГ без ТАО (184 пацієнти).

При аналізі рівнів АТПО виявлено, що в усіх пацієнтів з ХГ (310 хворих) їхній рівень вірогідно перевищував показники хворих контрольної групи і становив $274,00 \pm 43,70$ МО/мл проти $10,04 \pm 1,23$ МО/мл ($p < 0,05$).

При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих з ХГ залежно від наявності АО, різниці в рівнях АТПО не спостерігали. Так, в групі хворих з ТАО рівень АТПО складав $278,44 \pm 60,12$ МО/мл проти $231,34 \pm 22,98$ МО/мл в групі з ХГ без АО ($p > 0,05$). Результати наведені в табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Розподіл середніх значень АТПО у хворих з хворобою Грейвса залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії, (М ± m)

Групи хворих	Кількість хворих	Рівень АТПО, МО/мл	p
ХГ, загальна група	310	$274 \pm 43,70$	$< 0,05$
ХГ+ТАО	126	$278,44 \pm 60,12$	$< 0,05$
ХГ без ТАО	184	$231,34 \pm 22,98$	$< 0,05$
Контрольна група (ТА)	36	$10,04 \pm 1,23$	

Примітка. p – вірогідність різниці показників всіх груп порівняно з даними групи хворих на ТА (контрольна група)

У подальшому, ми порівнювали титри АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6 місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації (середній рівень ТТГ складав $0,93 \pm 0,08$ мОд/л).

Якщо перед медикаментозним лікуванням у пацієнтів з ХГ і ТАО рівень АТПО складав $278,44 \pm 60,12$ МО/мл, то через 6 місяців після безперервного лікування він зменшився до $221,52 \pm 57,78$ МО/мл ($p > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента). У хворих з ХГ без ТАО перед початком лікування цей показник складав $231,34 \pm 22,98$ МО/мл, а при контролі через 6 міс. після

початку антитиреоїдної терапії – $219,89 \pm 47,15$ МО/мл ($p > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента). Таким чином, рівень АТПО не змінювався в процесі лікування у хворих з ХГ.

Аналогічним чином було проаналізовано рівні АТ рТТГ у пацієнтів з ХГ загалом та залежно від наявності ТАО. Згідно із завданнями дослідження, АТ рТТГ визначали перед початком антитиреоїдної терапії та на її фоні (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування). З'ясовано, що перед початком лікування у хворих з ХГ (загальна група) рівень АТ рТТГ коливався від 5,90 до 36,90 МО/л і, в середньому, складав $10,41 \pm 0,80$ МО/л. Цей результат вірогідно перевищував рівень АТ рТТГ у хворих контрольної групи ($0,54 \pm 0,07$ МО/л) ($p < 0,05$).

При порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ в групах, залежно від наявності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами: в групі хворих з ХГ та ТАО отримано результат $11,07 \pm 1,03$ МО/л, а в групі без ТАО – $9,29 \pm 1,27$ МО/л (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у пацієнтів з хворобою Грейвса та токсичною аденомою перед лікуванням, (М ± m)

Групи хворих	n	АТ рТТГ (МО/л)	P
ХГ, загальна група	310	$10,41 \pm 0,80$	$< 0,05$
ХГ + ТАО	126	$11,07 \pm 1,03$	$< 0,05$
ХГ без ТАО	184	$9,29 \pm 1,27$	$< 0,05$
Контрольна група (ТА)	36	$0,54 \pm 0,07$	

Примітка. p – вірогідність різниці показників груп хворих із ХГ порівняно з даними контрольної групи пацієнтів із ТА.

При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів з ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих з ТАО і без неї титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; вірогідне їхнє зниження ($p < 0,05$) зафіксоване лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі через 12 місяців після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Розподіл середніх значень АТ рТТГ при медикаментозному лікуванні хворих з хворобою Грейвса залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії, ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	АТ рТТГ (МО/л)			
	Перед лікуванням	3 міс.	6 міс.	12 міс.
ХГ + ТАО (n=126)	11,07 ± 1,03	9,94 ± 0,98	5,66 ± 0,21*	4,64 ± 1,13*
ХГ без ТАО (n=184)	9,29 ± 1,27	8,56 ± 0,78	4,89 ± 0,53*	5,01 ± 0,92*

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця порівняно з показниками перед лікуванням за t-критерієм Стьюдента.

Узагальнюючи отримані результати дослідження рівнів АТПО та АТ рТТГ в процесі тривалого консервативного лікування можна констатувати, що у хворих з ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно перевищували показники контрольної групи пацієнтів з ТА ($p < 0,05$) і не змінювались у процесі медикаментозної антитиреоїдної

терапії. Середні значення АТ рТТГ перед початком лікування також були вірогідно вищими, ніж показники контрольної групи, однак суттєво знижувались ($p < 0,05$) вже через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. З'ясовано, що через 12 місяців після безперервного лікування значення АТ рТТГ стабілізувались і подальшої тенденції до їхнього зменшення не спостерігали.

Серед усіх пацієнтів, які лікувались антитиреоїдними препаратами більше одного року, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та лабораторно підтверджений еутиреоїдний стан протягом 6 міс. після закінчення лікування) була досягнута у 189 (60,96 %) пацієнтів. У решти пацієнтів спостерігали рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози чи відміні антитиреоїдних препаратів.

Проаналізовано чинники розвитку рецидиву ХГ з урахуванням об'єму ЩЗ і значень антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ). Вивчено результати УЗД ЩЗ і рівнів АТПО та АТ рТТГ у 24 пацієнтів зі стійкою ремісією захворювання та у 42 пацієнтів з рецидивами ХГ. При порівняльному аналізі цих показників отримані результати, які свідчать, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання перед початком антитиреоїдної терапії були вірогідно більшими як розміри ЩЗ ($39,27 \pm 4,63$ см³ проти $22,02 \pm 1,98$ см³; $p < 0,05$), так і рівні АТ рТТГ ($24,27 \pm 2,86$ проти $12,28 \pm 3,57$ МО/л; $p < 0,05$) порівняно з групою хворих з ремісією ХГ.

Через 6 місяців після початку лікування титри АТ рТТГ знижувалися як у пацієнтів з ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, проте у пацієнтів з рецидивами титри АТ рТТГ значно перевищували значення пацієнтів з ремісією ХГ ($17,22 \pm 3,37$ МО/л проти $4,13 \pm 1,05$ МО/л; $p < 0,05$) і нормальні референсні значення.

Титри АТПО не відрізнялися в обох групах і не змінювалися в процесі антитиреоїдної терапії (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Середні значення об'єму щитоподібної залози та антитиреоїдних антитіл під час медикаментозного лікування у хворих з ремісією та рецидивами хвороби Грейвса, (M ± m)

Групи	Вік, роки	Розміри ЩЗ, см ³	АТ рТТГ, МО/л		АТПО, МО/мл	
			до початку лікування	через 6 міс лікування	до початку лікування	через 6 міс лікування
Ремісія n = 24	40,66 ±2,84	22,02 ±1,98	12,28 ±3,57	4,13 ±1,05	173,38 ±47,02	172,1 ±62,12
Рецидив n = 42	43,37 ±2,24	39,27 ±4,63	24,27 ±2,86	17,22 ±3,37	198,53 ±45,06	198,92 ±95,54
P	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. p – вірогідність показників між групами пацієнтів р ремісією та рецидивами ХГ.

Підсумовуючи вищенаведені результати проведеного аналізу, важливо підкреслити, що великі розміри зоба, високий рівень АТ рТТГ і відсутність їхньої динаміки при лікуванні є предикторами розвитку рецидиву тиреотоксикозу та зумовлюють необхідність вибору радикального методу лікування ХГ.

У подальшому, частина пацієнтів із ускладненнями ХГ («тиреотоксичне серце» з фібриляцією передсердь, ендокринна орбітопатія), великими розмірами зобу (> 40 см³) та/чи рецидивуючим перебігом тиреотоксикозу були направлені на хірургічне лікування.

5.2 Динаміка рівнів антитиреоїдних антитіл після хірургічного лікування

Відповідно до основних завдань дослідження проведено порівняльний аналіз рівнів концентрації АТПО та АТ рТТГ в різні терміни після

хірургічного втручання у 140 хворих, які були прооперовані в хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Групу хворих склали 112 жінок і 28 чоловіків.

Досліджували динаміку зниження рівнів АТПО та АТ рТТГ через 6, 12 міс. та через 3 роки після ТЕ.

На рис. 5.2.1 представлена динаміка рівнів АТПО при тривалому спостереженні після тиреоїдектомії.

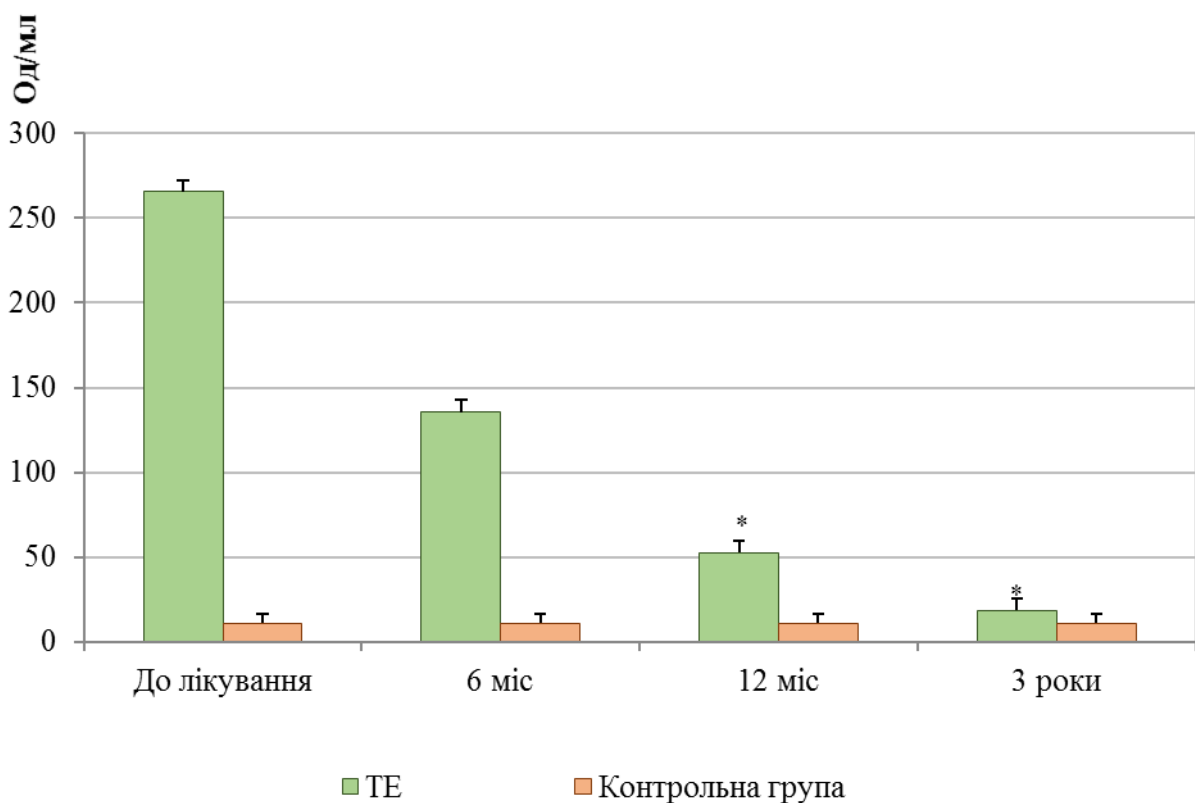


Рисунок 5.2.1. Рівень АТПО у пацієнтів з хворобою Грейвса після тиреоїдектомії (тривале спостереження).

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Встановлено, що рівень АТПО поступово знижувався протягом всього періоду спостереження після ТЕ: якщо перед лікуванням рівень АТПО складав $265,58 \pm 34,41$ МО/мл, то при контролі через 6 місяців після хірургічного лікування він зменшився до $135,58 \pm 24,4$ МО/мл, через 12

місяців – до $52,75 \pm 10,25$ МО/мл ($p < 0,05$). При контролі рівнів АТПО через 36 місяців (3 роки) після хірургічного лікування, зафіксовано їх зменшення до $18,40 \pm 2,89$ МО/мл, що не відрізнялось від показників контрольної групи пацієнтів з ТА ($p < 0,05$).

В зв'язку з тим, що АТ рТТГ є окремим патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ, окремо вивчали динаміку зміни концентрації даних антитіл у групах хворих залежно від наявності ТАО.

Результати, отримані при аналізі динамічного ряду змін рівнів АТ рТТГ у пацієнтів з ХГ як з ТАО, так і без неї продемонстровані на рис. 5.2.2 та 5.2.3.

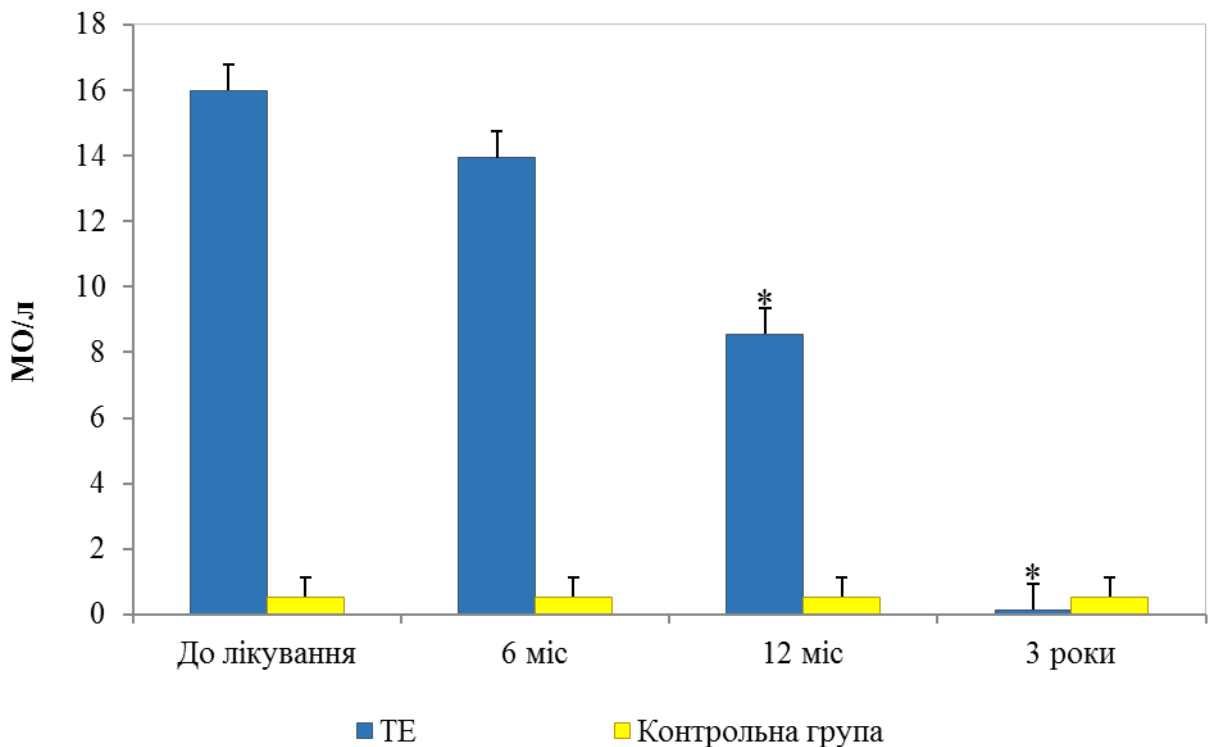


Рисунок 5.2.2. Рівень АТрТТГ у пацієнтів з хворобою Грейвса без тиреоїд-асоційованої орбітопатії після тиреоїдектомії (тривале спостереження).

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з рисунка 5.2.2, у хворих без ТАО рівень АТ рТТГ перед хірургічним лікуванням (втручанням) складав $15,99 \pm 4,96$ МО/л, через 6 місяців – $13,93 \pm 3,7$ МО/л ($p > 0,05$). Вірогідне зменшення концентрації АТ

рТТГ до $8,55 \pm 3,08$ МО/л зафіксовано через 12 місяців після хірургічного лікування ($p < 0,05$). Ця тенденція надалі зберігалась – через 36 місяців (3 роки) після ТЕ рівень АТ рТТГ складав $0,15 \pm 0,03$ МО/л, що не відрізнялось від показників контрольної групи і входило до нормального референсного інтервалу.

У хворих з ТАО спостерігали аналогічну динаміку рівнів АТ рТТГ після ТЕ. Перед хірургічним лікуванням рівень АТ рТТГ в цій групі дорівнював $18,01 \pm 2,96$ МО/л, при контролі через 6 місяців спостерігали вірогідне зменшення цього показника до $9,12 \pm 2,11$ МО/л ($p < 0,05$), через 12 місяців – до $6,40 \pm 0,80$ МО/л ($p < 0,05$), через 24 місяці – до $2,52 \pm 0,11$ МО/л ($p < 0,05$), а через 36 місяців цей рівень складав $0,61 \pm 0,01$ МО/л (не відрізнявся від показників контрольної групи хворих з токсичною аденомою і знаходився у межах нормальних референсних значень) (рис. 5.2.3).

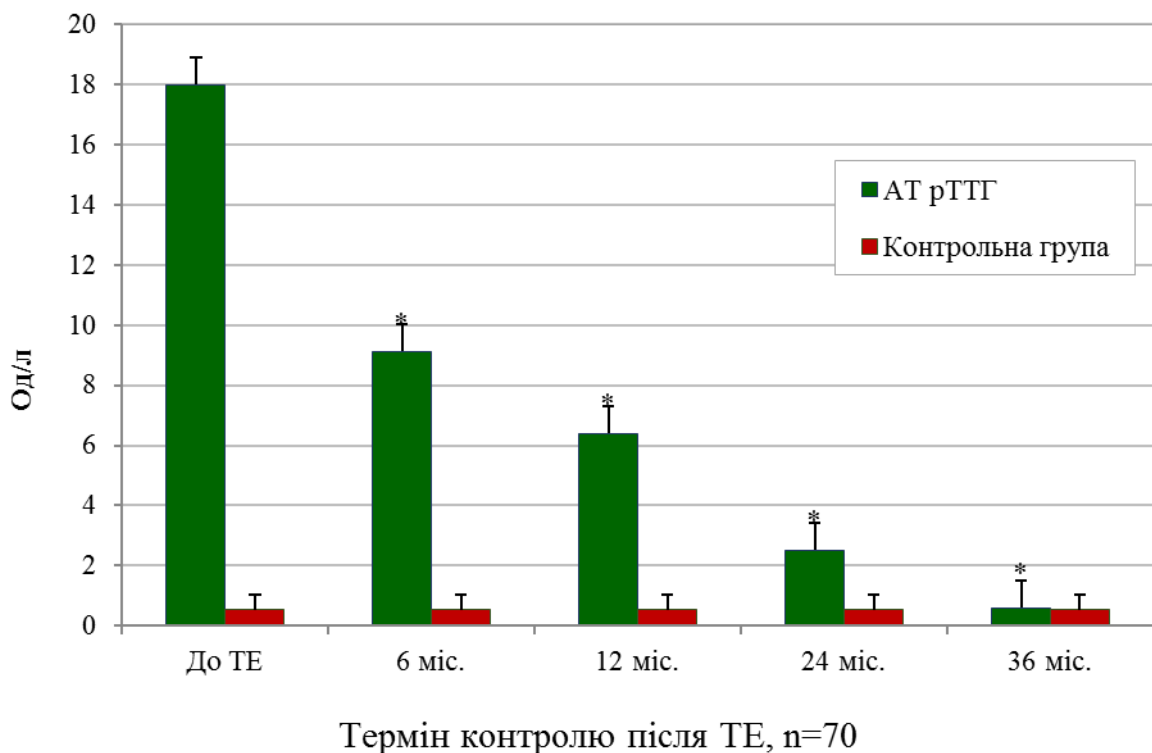


Рисунок 5.2.3. Рівні концентрації АТ рТТГ у хворих з хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією та після тиреоїдектомії (тривале спостереження).

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Отже, після аналізу динаміки рівнів АТ рТТГ в різні строки після тиреїдектомії виявлено, що рівень антитіл зменшується поступово і досягає рівня здорових осіб тільки через 36 місяців після хірургічного втручання. Різниці в темпах зниження АТ рТТГ в групах хворих з ТАО і без неї не спостерігали.

5.3 Вміст цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у пацієнтів з хворобою Грейвса

Доведено, що цитокіни беруть активну участь у розвитку ТАО при хворобі Грейвса. Так, було виявлено гіперекспресію ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП, які підвищуються у кілька разів при активній стадії орбітопатії, але залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при ТАО.

Згідно з основними завданнями дослідження, визначено вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та протизапальних цитокінів – ІЛ-10 при хворобі Грейвса, що ускладнена ТАО.

Інтерлейкіни визначали у 43 пацієнтів (33 жінки і 10 чоловіків) віком від 18 до 71 років. Пацієнти були розділені на дві групи, залежно від наявності ТАО (24 особи з ТАО та 19 – без ТАО). Тривалість хвороби була вірогідно більшою у хворих з ТАО і складала $2,20 \pm 0,4$ року у групі пацієнтів з ХГ та ТАО проти $3,98 \pm 0,74$ року у групі пацієнтів з ХГ без ТАО ($p < 0,05$). Всі хворі отримували антитиреоїдну терапію від моменту встановлення діагнозу і знаходились у стані медикаментозної компенсації на момент визначення інтерлейкінів.

Активність ТАО (за шкалою CAS) у всіх хворих з ХГ та ТАО складала більше 3-х балів (активна стадія ТАО).

Характеристики вибірки за статтю, віком, рівнями ТТГ та тиреоїдних гормонів, об'ємом ЩЗ представлені в табл. 5.3.1.

Таблиця 5.3.1

**Основні характеристики вибірки хворих з хворобою Грейвса
залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії, (M ± m)**

Показники	ХГ з ТАО (n=24)	ХГ без ТАО (n=19)
Стать, Ж/Ч	18/6	15/4
Вік, роки	46,69 ± 3,12	46,89 ± 2,67
Тривалість захворювання, роки	2,2 ± 0,40	3,98 ± 0,74*
ТТГ, мЛ/Од	2,74 ± 1,51	0,76 ± 0,39
вТ4, пг/мл	17,31 ± 3,96	22,12 ± 3,37
вТ3, пг/мл	4,48 ± 1,01	6,53 ± 1,93
Об'єм ЩЗ, мм ³	31,33 ± 4,85	29,04 ± 0,39

Примітка. * – $p < 0,05$ вірогідність різниці показників між групами хворих з наявністю та відсутністю ТАО за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з представленої таблиці, рівні ТТГ та тиреоїдних гормонів (вТ4, вТ3) не відрізнялись серед хворих двох груп. Розміри ЩЗ пацієнтів обох груп значно перевищували нормальні референтні значення і не відрізнялись при порівнянні між групами. Вірогідні відмінності виявлені в тривалості захворювання – вона переважала в групі пацієнтів без ТАО порівняно з пацієнтами з ТАО (3,98 ± 0,74 року проти 2,20 ± 0,40 року; $p < 0,05$).

Дослідження концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β продемонструвало, що у пацієнтів обох груп цей показник вірогідно перевищував результати контрольної групи: в групі з ХГ та ТАО він складав 45,48 ± 10,19 пг/мл, в групі без ТАО – 10,44 ± 3,17 пг/мл проти 4,43 ± 0,62 пг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень концентрації ІЛ-1 β був вірогідно вищим у пацієнтів з ТАО порівняно з групою пацієнтів без ТАО (45,48 ± 10,19 пг/мл проти 23,76 ± 7,72 пг/мл; $p < 0,05$). Результати представлені в табл. 5.3.2

При дослідженні концентрації ІЛ-10 у пацієнтів обох груп виявлено, що вона вірогідно перевищувала значення цього показника в контрольній групі ($23,76 \pm 7,72$ пг/мл – пацієнти з ТАО; $22,21 \pm 2,82$ пг/мл – пацієнти без ТАО проти $5,32 \pm 1,23$ пг/мл у контрольній групі). При порівнянні рівня концентрації ІЛ-10 між групами, не було виявлено вірогідної різниці (табл. 5.3.2).

**Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-10, АТПО та АТ рТТГ у крові пацієнтів із ХГ
залежно від наявності ТАО, (M \pm m)**

Групи хворих	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10 , пг/мл	АТПО, МО/мл	АТ рТТГ, МО/л
ХГ з ТАО	45,48 \pm 10,19	23,76 \pm 7,72	289,00 \pm 32,82	7,32 \pm 1,68
ХГ без ТАО	10,44 \pm 3,17	22,21 \pm 2,82	319,01 \pm 41,98	3,76 \pm 0,2
КГ	4,43 \pm 0,62	5,32 \pm 1,23	15,81 \pm 3,11	0,46 \pm 0,01
p1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p2	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка. p1 – вірогідність різниці з КГ; p2 – вірогідність різниці між групами пацієнтів (з/без ТАО).

Таким чином, отримані нами дані вказують на вірогідне підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β у пацієнтів з хворобою Грейвса і ТАО, порівняно з пацієнтами без ТАО ($p < 0,05$). Отримані результати можуть свідчити про специфічність цього показника як діагностичного маркера активності автоімунного процесу в орбітах. Результати дослідження співпадають з даними інших авторів, які вказують на активацію орбітальних фібробластів при ТАО, що здатні секретувати прозапальні цитокіни – ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8 для «підтримання» запалення в орбітах [141].

Відомо, що ІЛ-10 є цитокіном, який не тільки пригнічує клітинний імунітет, але й стимулює гуморальну реакцію. Дослідження рівня ІЛ-10 у

пацієнтів з ХГ залежно від наявності ТАО продемонструвало вірогідне збільшення його концентрації в обох групах пацієнтів з хворобою Грейвса ($23,76 \pm 7,72$ пг/мл в групі з ТАО, $22,21 \pm 2,82$ пг/мл в групі без ТАО проти $5,32 + 1,23$ пг/мл у контрольній групі). Різниця концентрації ІЛ-10 між групами пацієнтів, залежно від наявності ТАО, була відсутня.

Таким чином, ми не побачили очікуване збільшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 у відповідь на підвищення рівня прозапального ІЛ-1 β в групі пацієнтів з ТАО. Аналогічні результати були отримані іншими авторами, які дійшли висновку (підсумували), що експресія мРНК ІЛ-10 може бути збільшена при автоімунних захворюваннях ЩЗ як при ХГ, так і при тиреоїдиті Хашимото, у цьому випадку їхня дія може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин і синтез антитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів [445, 446].

5.4 Клінічні, гормональні та імунні характеристики пацієнтів з післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса

Відповідно до поставлених завдань дослідження, обстежено пацієнтів з післяопераційним рецидивом ХГ (ПРХГ). Групу склали 25 жінок, віком від 23 до 73 років (в середньому $53,56 \pm 2,31$ року).

Ретроспективне вивчення медичної документації пацієнтів дозволило встановити, що час від першого хірургічного лікування до розвитку рецидиву ХГ коливався від 1 до 29 років і в середньому складав $13,33 \pm 1,66$ року. Основні характеристики вибірки хворих з ПРХГ надані в табл. 5.4.1.

Таблиця 5.4.1

**Основні характеристики вибірки хворих з післяопераційним рецидивом
хвороби Грейвса**

Показники	Хворі з ПРХГ (n=25)
Об'єм ЩЗ перед операцією (дані анамнезу), см ³	39,31 ± 2,23
Об'єм ЩЗ при розвитку ПРХГ, см ³	18,05 ± 3,13
ТТГ, мОд/л	0,106 ± 0,03
вТ4, пмоль/л	33,04 ± 1,64
вТ3, пмоль/л	19,74 ± 3,87
АТПО, МО/мл	467,46 ± 99,38
АТ рТТГ, МО/л	24,93 ± 3,06

При аналізі медичної документації виявлено, що у 17 хворих перед хірургічним лікуванням діагностована ХГ з дифузним зобом, у 3 – наявність множинних вузлових утворень на тлі ХГ, у 5 – змішаний зоб. Вивчаючи медичну документацію було відзначено, що розміри зоба перед першим хірургічним лікуванням у пацієнок з ПРХГ коливались від 18,9 до 62 см³ і в середньому складали 39,31 ± 2,23 см³. При порівнянні об'єму ЩЗ у групах хворих з ХГ та ПРХГ (перед хірургічним втручанням) було виявлено, що у пацієнок з ПРХГ розміри зоба були вірогідно більшими – 39,31 ± 2,23 см³ проти 33,10 ± 2,83 см³ (p<0,05).

При ретроспективному аналізі об'єму хірургічного втручання з'ясовано, що в 20 випадках була виконана субтотальна резекція ЩЗ, у 5 – гемітиреоїдектомія і резекція контрлатеральної частки.

Усім пацієнткам з ПРХГ, згідно з поставленими завданнями, проводили клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження. Дослідження включало УЗД ЩЗ, лабораторне визначення ТТГ, тиреоїдних гормонів (вТ4, вТ3) та антитиреоїдних антитіл (АТПО, АТ рТТГ).

При дослідженні об'єму ЩЗ пацієнтів з ПРХГ за допомогою УЗД було виявлено, що розміри ЩЗ в середньому складали $18,05 \pm 3,13 \text{ см}^3$, при цьому мінімальний об'єм дорівнював 3 см^3 , а максимальний – $79,26 \text{ см}^3$. ПРХГ з дифузним зобом діагностовано у 19 пацієток, у 6 – спостерігався вузловий та багатовузловий зоб. При проведенні ТАПБ з цитологічним дослідженням пунктату, в 4 випадках отримано заключення – аденоматозні вузли, в 2 випадках – колоїд.

При аналізі наявності ускладнень ХГ у 5 пацієток на момент обстеження діагностована ТАО, у 5 – «тиреотоксичне серце» з фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю 1-2 ступеня.

При проведенні гормонального дослідження у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ХГ отримані наступні результати: рівень ТТГ в середньому по групі складав $0,106 \pm 0,03 \text{ мОд/л}$, вТ4 – $33,04 \pm 1,64 \text{ пмоль/л}$, вТ3 – $19,74 \pm 1,07 \text{ пмоль/л}$.

При дослідженні вмісту антитиреоїдних антитіл з'ясовано, що титри АТПО у пацієнтів з ПРХГ дорівнювали $467,46 \pm 99,38 \text{ МО/мл}$, АТ рТТГ – $24,93 \pm 3,06 \text{ МО/мл}$, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи хворих з токсичною аденомою.

В даному фрагменті дослідження порівняли титри АТ рТТГ у хворих з ПРХГ і маніфестною ХГ з різною тривалістю хвороби: до 1 року (43 хворих), від одного до 3 років (53 хворих).

При аналізі отриманих даних вмісту антитиреоїдних антитіл виявлено значне перевищення рівнів АТ рТТГ в усіх групах хворих порівняно з даними контрольної групи хворих з токсичною аденомою ($p < 0,05$).

При порівнянні концентрації АТ рТТГ хворих з ПРХГ з показниками пацієнтів, які хворіли на ХГ менше 1 року також встановлено значне збільшення їх титрів ($24,93 \pm 3,06 \text{ МО/л}$ проти $14,20 \pm 2,04 \text{ МО/л}$; $p < 0,05$). Аналогічні результати отримані при порівнянні рівнів АТ рТТГ у хворих з ПРХГ з показниками пацієнтів з ХГ тривалістю від 1 до 3 років

($24,93 \pm 3,06$ МО/л проти $10,41 \pm 0,80$ МО/л; $p < 0,05$). Результати дослідження наведені в табл. 5.4.2.

Таблиця 5.4.2

Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у хворих з маніфестною хворобою Грейвса і післяопераційним рецидивом захворювання, ($M \pm m$)

Групи хворих	Кількість хворих	АТ рТТГ, МО/л	p
Контрольн група (ТА)	36	<0,5	
ХГ (до року)	43	$14,20 \pm 2,04$	< 0,05
ХГ (1-3 роки)	53	$10,41 \pm 0,8$	< 0,05
ПРХГ	25	$24,93 \pm 3,06$	< 0,05

Примітка. p – вірогідність показників груп хворих з ХГ порівняно з даними контрольної групи пацієнтів з ТА.

Надалі аналізували динаміку рівнів антитиреоїдних антитіл, ТТГ та тиреоїдних гормонів у процесі медикаментозного лікування хворих з ПРХГ (табл. 5.4.3). З'ясовано, що при компенсації тиреотоксикозу (нормалізації рівнів ТТГ та тиреоїдних гормонів) не відбувалось очікуваного зменшення рівнів концентрації АТ рТТГ через 6 місяців після лікування ($24,93 \pm 3,06$ МО/мл проти $22,97 \pm 3,29$ МО/мл), на відміну від пацієнтів з маніфестною ХГ (табл. 5.4.3).

Рівні АТПО також очікувано не змінювались у пацієнтів з ПРХГ (табл. 5.4.3), що співпадало з динамікою цього показника у хворих з маніфестною ХГ.

Таблиця 5.4.3

**Динаміка гормональних та імунологічних показників у пацієнтів з
післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса в процесі
медикаментозної терапії, (M ± m)**

Показники	Строки дослідження		p
	Перед лікуванням (n = 25)	Через 6 міс. після початку лікування (n = 25)	
ТТГ, МО/л	0,106 ± 0,03	0,32 ± 0,08	< 0,05
вТ4, пмоль/л	33,04 ± 1,64	18,38 ± 1,13	< 0,05
вТ3, пмоль/л	19,74 ± 1,07	10,74 ± 0,94	< 0,05
АТПО, МО/мл	467,46 ± 99,38	602,39 ± 317,58	> 0,05
АТ рТТГ, МО/л	24,93 ± 3,06	22,97 ± 3,29	> 0,05

Примітка. p – вірогідність різниці показників перед і через 6 місяців після лікування.

Таким чином, у пацієнтів з ПРХГ в передопераційному періоді розміри ЩЗ були вірогідно більшими, ніж у пацієнтів інших груп ($p < 0,05$), а рівні гормонів не відрізнялися від таких у пацієнтів з маніфестною ХГ.

Рівні АТПО у пацієнтів з ПРХГ вірогідно не відрізнялися від показників пацієнтів з ХГ як перед початком лікування, так і в процесі тиреостатичної терапії. На відміну від динаміки рівнів АТПО, рівень АТ рТТГ у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ХГ значно перевищував аналогічні показники хворих з маніфестною ХГ і не знижувався при лікуванні рецидиву тиреотоксикозу.

Стійке підвищення рівня АТ рТТГ впродовж лікування післяопераційного рецидиву може свідчити про безперспективність консервативної терапії через відсутність динаміки зниження зазначеного

показника і, як наслідок, неможливість досягнення імунологічної ремісії захворювання.

Висновки до розділу:

1. У пацієнтів з ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники групи порівняння (пацієнтів з ТА) і не змінюються у процесі антитиреоїдної терапії.

2. Рівні АТ рТТГ у пацієнтів з ХГ вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і зменшуються через 6 міс. після початку антитиреоїдної терапії. Надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується при контролі через 12 місяців після початку лікування.

3. Не виявлено відмінностей в рівнях антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ) у пацієнтів з ХГ залежно від наявності ТАО.

4. Порівняння об'єму ЩЗ та рівнів АТ рТТГ у хворих зі стійкою ремісією і частими рецидивами тиреотоксикозу на тлі антитиреоїдної терапії дозволило встановити, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання спостерігали вірогідно більші розміри зоба, ніж у групі пацієнтів зі стійкою ремісією ($p < 0,05$). Рівні АТ рТТГ у пацієнтів з рецидивами перевищували рівень аналогічних антитіл у пацієнтів з ремісією захворювання ($p < 0,05$). Через 6 місяців після початку лікування титри АТ рТТГ знижувалися як у пацієнтів з ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, проте у пацієнтів з рецидивами рівні АТ рТТГ значно перевищували нормальні значення.

5. Порівняння титрів АТПО дозволило виявити, що їхні рівні не відрізнялися в групах з ремісією захворювання та частими рецидивами на тлі антитиреоїдної терапії ($p > 0,05$).

6. Виявлено, що рівні АТПО та АТрТТГ поступово зменшуються після виконання тиреоїдектомії, вірогідні зміни ($p < 0,05$) фіксуються вже при

контролі через 6 місяців після хірургічного втручання і досягають рівня нормальних референсних значень через 36 місяців після нього.

7. Рівень прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) збільшується у пацієнтів з хворобою Грейвса порівняно з нормальними референсними значеннями.

8. У пацієнтів з активною стадією ТАО на тлі хвороби Грейвса, рівень концентрації ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) перевищує рівні групи пацієнтів без ТАО, що може вказувати на специфічність цього цитокіну, як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах.

9. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 вірогідно ($p < 0,05$) збільшена в усіх пацієнтів з хворобою Грейвса, при цьому не відмічено різниці в рівні ІЛ-10 між групами пацієнтів з ТАО і без неї.

10. У пацієнтів з ПРХГ рівень АТ рТТГ значно перевищував аналогічні показники хворих з маніфестною ХГ ($p < 0,05$) і не знижувався при лікуванні рецидиву тиреотоксикозу, на відміну від пацієнтів інших груп.

11. Стійке підвищення рівня АТ рТТГ впродовж лікування післяопераційного рецидиву може свідчити про безперспективність консервативної терапії через відсутність динаміки зниження зазначеного показника і, як наслідок, неможливість досягнення імунологічної ремісії захворювання.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Олійник ВА, Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ. Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною орбітопатією в процесі тиреостатичної терапії. Ендокринологія. 2013;18(4):5–10.

2. Булдігіна ЮВ, Шляхтич СЛ. Динаміка гормональних та імунологічних показників у процесі консервативного лікування хворих на дифузний токсичний зоб. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;6(70):35–40.

3. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ. Характеристика окремих імунологічних показників у хворих з післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):97–100.
4. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Лисова ЗГ. Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2018;23(2):141–146
5. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною орбітопатією. Ендокринологія. 2020;25(1): 5 –10.
6. Булдигіна ЮВ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Степура НМ, Клочкова ВМ, Федько ТВ. Роль цитокінів – інтерлейкінів 1- β та 10 у розвитку ендокринної орбітопатії при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2021; 4 (501):48–52.
7. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419.
8. Шляхтич СЛ, Булдигіна ЮВ, Щупачинська ЛО. До питань хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія. Додаток 1. 2018; 23(1): с. 44.

РОЗДІЛ 6

ВМІСТ СЕЛЕНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА ТА МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ ЧИ ДЕФІЦИТУ

Останнє десятиліття триває активна дискусія щодо ролі нестачі селену (Se) в патогенезі АЗЩЗ, а також доцільності та ефективності використання селеновмісних препаратів в їхньому лікуванні. Наразі, в Україні надзвичайно мало даних про наявність/відсутність селенодефіциту в населення, загалом, та у хворих з патологією ЩЗ, зокрема. Тому, питання доцільності використання селеновмісних препаратів надзвичайно цікавить, як науковців, так і практикуючих лікарів.

При аналізі вмісту Se в крові пацієнтів з ХГ нормальними значеннями вважали рівні в межах діапазону 75-120 мкг/л, помірним дефіцитом – значення в межах 50-75 мкг/л, а рівень < 50 мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

Згідно з завданнями дослідження, було визначено рівень Se у хворих із ХГ. Групу хворих склали 124 хворих, серед яких було 110 жінок і 14 чоловіків, віком від 22 до 59 років (середній вік $43,12 \pm 3,96$ року), що мешкають у центральних регіонах України та в м. Києві. Контрольну групу склали 30 здорових жінок, віком від 28 до 56 років (середній вік $45,90 \pm 3,42$ року), в яких рівень Se складав $76,09 \pm 4,81$ мкг/л.

У хворих із ХГ рівень Se у 124 пацієнтів з ХГ в крові коливався від 1,5 до 142 мкг/л і, в середньому, дорівнював $48,00 \pm 3,64$ мкг/л, що було вірогідно нижче ($p < 0,05$) показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Надалі пацієнти з ХГ були розділені на дві групи, залежно від наявності АО: перша група – пацієнти з ХГ без ТАО (47 хворих); друга – пацієнти з ХГ та ТАО (77 хворих). Проаналізовано вміст Se в кожній з груп порівняно з результатами контрольної групи, а також його кореляційні

зв'язки з ТТГ і АТ рТТГ. Отримані результати представлені в табл. 6.1. та 6.2.

З'ясовано, що нормальний рівень селену мав місце в 23,40 % хворих без ТАО та в 29,87 % із ТАО. Помірний селенодефіцит спостерігали в 14,89 % пацієнтів без ТАО та в 15,58 % пацієнтів із ТАО. Виражений селенодефіцит мав місце в 61,70 % хворих без ТАО та у 54,55 % із ТАО. Загалом, селенодефіцит різного ступеня зафіксовано у 72,58 % пацієнтів з ХГ (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Рівні селену у пацієнтів з хворобою Грейвса
(з/без ТАО)**

Рівень селену	Пацієнти з ХГ без ТАО, n= 47	Пацієнти з ХГ та ТАО, n=77	p
Нормальний, 75-120 мкг/л	11 (23,40 %)	23 (29,87 %)	0,56
Помірний селенодефіцит, 50-75 мкг/л	7 (14,89 %)	12 (15,58 %)	0,88
Виражений селенодефіцит, < 50 мкг/л	29 (61,70 %)	42 (54,55 %)	0,55

При порівнянні рівнів концентрації Se між групами, залежно від наявності ТАО, не відмічено статистично вірогідної різниці ($51,11 \pm 4,77$ мкг/л у групі з ТАО проти $42,92 \pm 5,58$ мкг/л у групі без ТАО; $p > 0,05$) (табл. 6.2) Таким чином, неможливо підтвердити роль дефіциту Se, як значущого чинника розвитку ТАО.

Таблиця 6.2

Порівняння рівнів Se, ТТГ та АТ рТТГ у пацієнтів з хворобою Грейвса в залежності від наявності ТАО, (M ± m)

Показники	Пацієнти з ХГ без ТАО, n = 47	Пацієнти з ХГ і ТАО, n = 77	Група контролю, n = 30	p1 p2
Селен, мкг/л	42,92 ± 5,58	51,11 ± 4,77	76,09 ± 4,81	p1>0,05 p2<0,05
ТТГ, МО/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	1,86 ± 0,27	p1<0,05 p2>0,05
АТ рТТГ, МО/л	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,54 ± 0,07	p1>0,05 p2<0,05

Примітки:

p1 – різниця показників у групах ХГ без ТАО та ХГ із ТАО;

p2 – різниця показників хворих з ХГ з контрольною групою.

В літературних джерелах є низка суперечливих повідомлень про наявність кореляційних зв'язків між антитиреоїдними антитілами та рівнем селену у хворих з автоімунними тиреопатіями [282, 446, 447]. Для вивчення цього питання проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями концентрації Se, ТТГ та АТ рТТГ за параметричним методом Пірсона (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Кореляція показників за критерієм Пірсона (параметричним)

	АТ рТТГ	ТТГ	Селен
АТ рТТГ	1,0	-0,17	0,10
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
Селен	0,10	-0,09	1,0

Примітка. r = 0,19; p<0,05.

Як видно з представленої таблиці, в результаті проведеного аналізу не встановлено кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками.

Протягом дослідження вивчено ставлення ендокринологів України до застосування селеновмісних препаратів при лікуванні патології ЩЗ, за допомогою он-лайн анкетування 100 лікарів з різних областей України, яке включало 6 запитань:

1. Чи знаєте Ви про роль нестачі селену у розвитку патології ЩЗ?
2. Чи призначаєте Ви препарати селену хворим з патологією ЩЗ?
3. При якій патології ЩЗ Ви, зазвичай, призначаєте препарати селену?
4. Яким дозам препаратів селену Ви віддаєте перевагу?
5. Яку тривалість лікування селеновмісними препаратами Ви рекомендуєте?
6. Чи контролюєте Ви рівень селену до та після курсу терапії препаратами селену?

Результати опитування продемонстрували, що 98 % лікарів знають про роль дефіциту Se у розвитку патології ЩЗ, але 33 % з них зауважили, що хотіли б мати більше інформації (рис. 6.1).

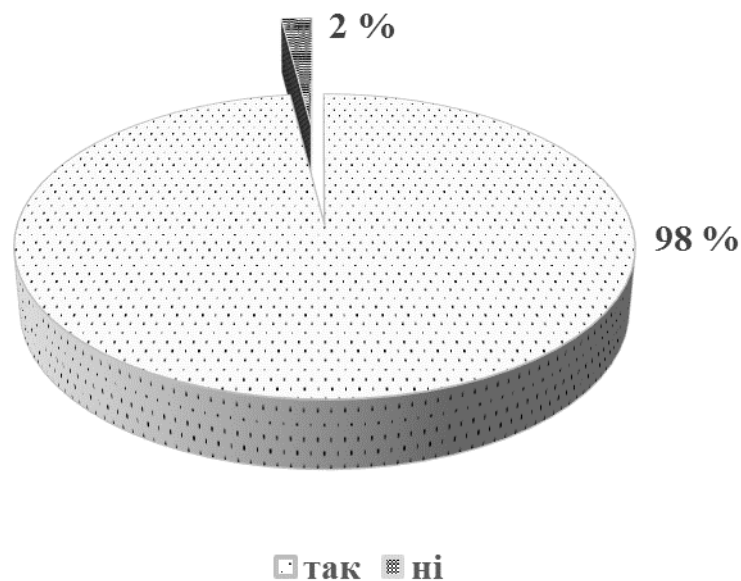


Рисунок 6.1. Результати опитування ендокринологів. Питання 1: чи знаєте Ви про роль нестачі Se у розвитку патології ЩЗ?

Інформованість лікарів не впливає на частоту призначень селеновмісних препаратів. Так, завжди при тиреопатіях призначають селеновмісні препарати 47 % опитаних, інколи призначають 35 %, не призначають ніколи – 18 % опитаних (рис. 6.2).

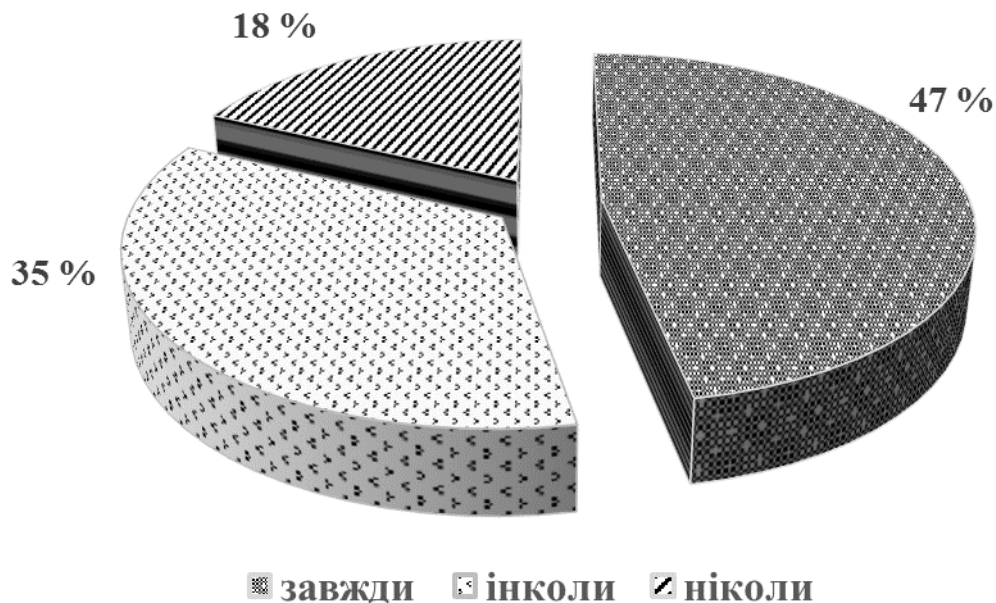


Рисунок 6.2. Результати опитування ендокринологів. Питання 2: чи призначаєте Ви препарати Se хворим з патологією ЩЗ?

Переважає більшість лікарів призначають препарати Se при автоімунному тиреоїдиті (АІТ) з еутиреозом чи субклінічним гіпотиреозом (77 %), при дифузному еутиреοїдному зобі (ДЕЗ) – 10 %, при ХГ – 7 %, при тиреоїдасοційованній орбітопатії – 5 % і при багатовузловому нетоксичному зобі (БНЗ) – 6 % лікарів (рис. 6.3).

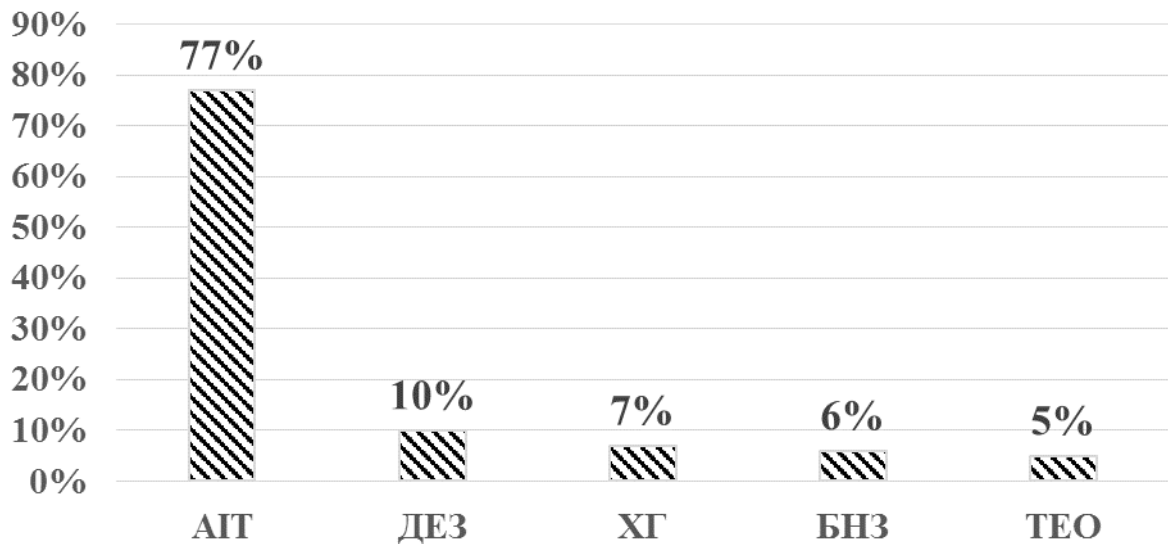


Рисунок 6.3. Результати опитування ендокринологів. Питання 3: чи призначаєте Ви препарати Se хворим з патологією ЩЗ?

Щодо питання про дози селеновмісних препаратів, яким ендокринологи надають перевагу при лікуванні тиреоїдної патології, то більшість лікарів (55 %) віддають перевагу дозам, що становлять від 50 до 100 мкг на добу, 30 % опитаних зазвичай призначають від 100 до 200 мкг на добу і лише 15 % лікарів призначають 200 мкг і більше (рис. 6.4).

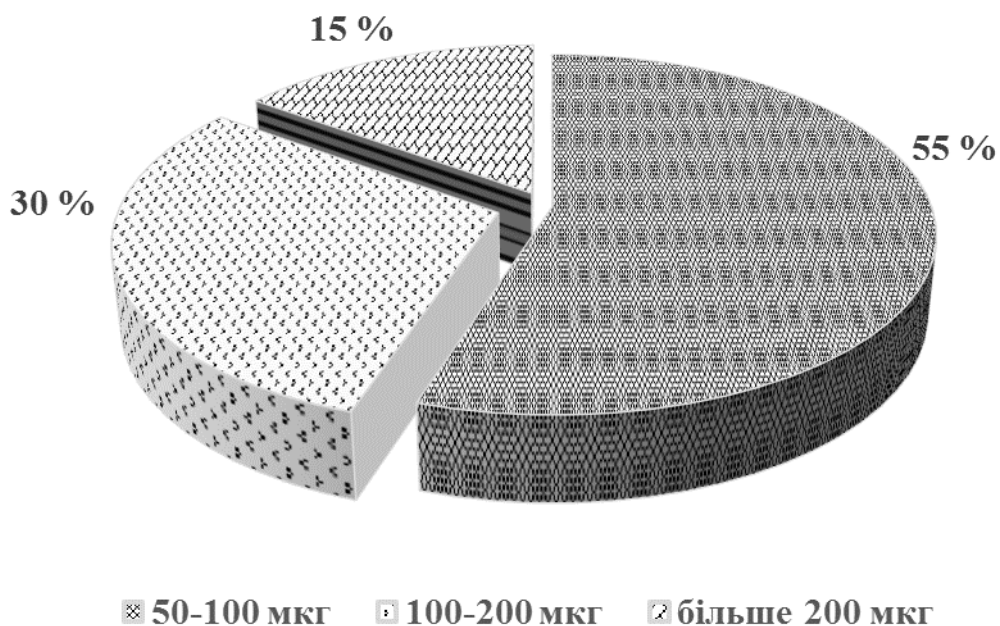


Рисунок 6.4. Результати опитування ендокринологів. Питання 4: Яким дозам препаратів Se Ви надаєте перевагу?

Тривалість курсу лікування препаратами селену, якому лікарі віддають перевагу становить 3 місяці (70 %), на один місяць призначають препарати Se – 12 %, на 6 місяців – 18 % опитаних (рис. 6.5).

Визначають вміст Se в крові хворих до/після курсу лікування тільки 5 % опитаних, інколи – 6 % опитаних, не визначають – 89 % опитаних.

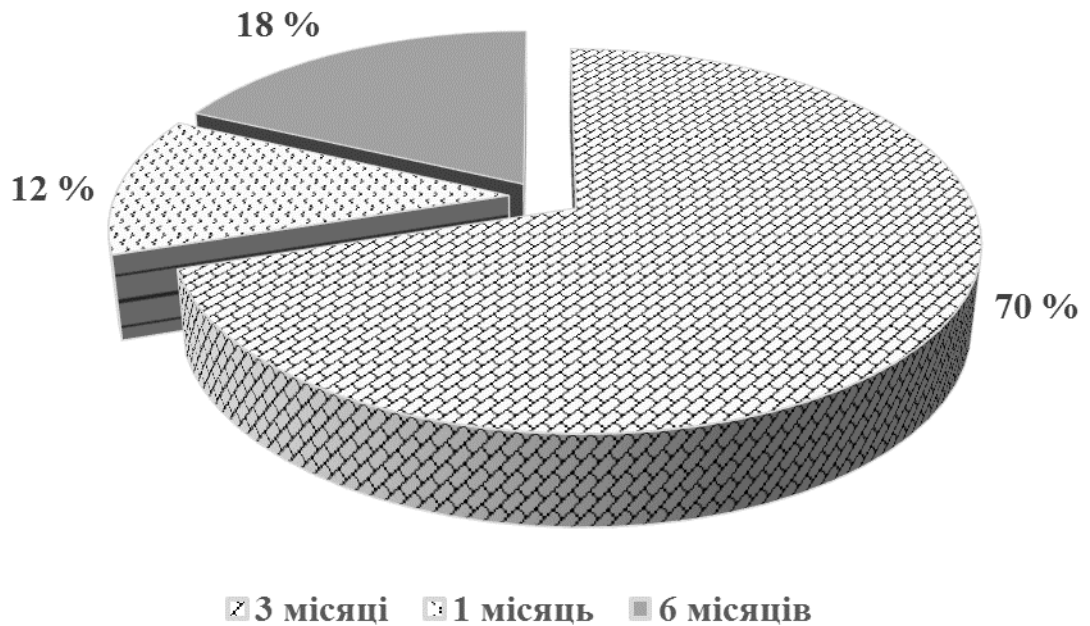


Рисунок 6.5. Результати опитування ендокринологів. Питання 5: якій тривалості курсу лікування препаратами селену Ви віддаєте перевагу?

Таким чином, результати опитування ендокринологів України дозволили зробити висновки, що незважаючи на обізнаність та інформованість лікарів щодо ролі дефіциту Se у розвитку захворювань ЩЗ, більшість опитаних лікарів не призначає селеновмісні препарати в комплексній терапії таких захворювань.

Також, незважаючи на рекомендації EUGOGO, майже не призначають препарати селену при легкій формі ТАО. Дози препаратів, що використовують, зазвичай, менші рекомендованих. Скоріше за все, це викликано як бажанням «не зашкодити» пацієнту, так і скептичним ставленням до їхньої ефективності. Негативним моментом є відсутність контролю рівня Se до/після призначення селеновмісних препаратів, оскільки

надлишок цього мікроелементу в організмі може спричинити розвиток селенозу.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало очевидність необхідності більшої кількості рандомізованих досліджень і публікацій щодо доцільності та ефективності призначення препаратів Se в комплексному лікуванні тиреопатій загалом, та АЗЩЗ зокрема.

Окрема частина роботи полягала у проспективному дослідженні вмісту селену в крові до- та після споживання селеновмісних препаратів, з метою визначення оптимальних доз і тривалості лікування останніми.

Групу обстежуваних склали 35 пацієнтів з ХГ (34 жінки і 1 чоловік, середній вік яких $48,20 \pm 5,20$ року). За даними анамнезу, тривалість ХГ коливалась від 6 місяців до 5 років (в середньому $2,80 \pm 2,0$ року). На момент початку обстеження всі хворі були в стані еутиреозу (тиреотоксикоз був компенсований антитиреоїдними препаратами), що підтверджено даними гормонального обстеження: рівень ТТГ складав $0,70 \pm 0,10$ мОд/л (норма 0,4-4,0). При дослідженні вмісту Se, його рівень у досліджуваній групі складав $17,8 \pm 2,59$ мкг/л; медіана – 13 (норма 75-120), тобто у пацієнтів спостерігали виражений селенодефіцит.

Усім хворим призначали селеновмісні препарати (добова доза селену складала 200 мкг) після чого здійснювали контрольне дослідження вмісту Se в крові через 3 та 6 місяців після безперервного лікування. Аналіз концентрації АТ рТТГ не проводили через відсутність кореляційних зв'язків між цим показником і рівнем Se (табл. 6.2).

В результаті дослідження виявили, що вміст Se через 3 місяці після лікування, вірогідно збільшився до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л (медіана 58,5), але не досягнув нижньої межі референтних значень. При контролі цього показника через 6 місяців, його рівень збільшився до $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана 78), що вірогідно перевищувало початкові показники. Таким чином, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів (з добовою дозою 200 мкг), який переважно призначають ендокринологи, може бути недостатнім для

відновлення нормального рівня Se у пацієнтів з хворобою Грейвса та селенодефіцитом, що потребує продовження лікування ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня Se чи призначення більших добових доз препарату.

Висновки до розділу:

1. У переважній більшості пацієнтів з ХГ (72,58 %) спостерігали селенодефіцит різного ступеня порівняно з результатами контрольної групи.

2. Не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем Se в крові пацієнтів з ХГ (як з ТАО так і без неї) з такими показниками, як АТ рТТГ і ТТГ.

3. Спостереження за відновленням рівня Se при призначенні селеновмісних препаратів пацієнтам з ХГ дозволило виявити, що тільки через 6 місяців після лікування рівень Se досягає значень контрольної групи. Таким чином, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів (з добовою дозою 200 мкг), який переважно призначають ендокринологи, може бути недостатнім для відновлення нормального рівня Se у пацієнтів з хворобою Грейвса та селенодефіцитом, що потребує продовження лікування ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня Se або призначення більших добових доз препарату.

4. Опитування ендокринологів дозволило зробити висновки, що незважаючи на інформованість лікарів щодо ролі дефіциту Se у розвитку захворювань ЩЗ, більшість лікарів не призначає селеновмісні препарати в комплексній терапії тиреопатій. Переважно призначають селеновмісні препарати у хворих на АІТ, незалежно від функціонального стану ЩЗ. Тільки 7% лікарів призначають селеновмісні препарати при ХГ. Також, незважаючи на рекомендації EUGOGO, майже не призначають препарати Se при легкій формі тиреоїдасоційованої орбітопатії. Дози препаратів, що

використовують, зазвичай, менші ніж рекомендовані – більшість лікарів віддає перевагу добовій дозі 100 мкг, замість рекомендованої дози – 200 мкг. Тривалість призначення в більшості випадків складає 3 місяці проти 6, які рекомендує EUGOGO. Імовіріше, це викликано як бажанням «не зашкодити» пацієнту, так і скептичним ставленням до їхньої ефективності. Негативним моментом є відсутність контролю рівня Se до/після призначення селеновмісних препаратів, оскільки надлишок цього мікроелементу в організмі може спричинити розвиток селенозу.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Офтальмологічний журнал. 2019;2:50–54.

2. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ОС, Шляхтич СЛ, Раков ОВ. Білі плями у питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):42–51.

3. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ та їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(5):9–14.

4. Булдігіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419.

5. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Схема призначення препаратів селену при лікуванні хвороби Грейвса з аутоімунною офтальмопатією.

Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2018; № 264.

6. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ. Селенодефіцит у пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів. Харків, 19-22 листопада 2019 р. Проблеми ендокринної патології. 2019 (спеціальний випуск); с. 64.

РОЗДІЛ 7

ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА ТА МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ ЧИ ДЕФІЦИТУ

Останнє десятиріччя, широко досліджують вплив вітаміну D на автоімунні захворювання взагалі, і, зокрема, на АЗЩЗ. Більшість існуючих даних підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком АЗЩЗ. Незважаючи на доведену наявність такого зв'язку, все ще незрозуміло, чи відображає він патологічний механізм, причинно-наслідковий зв'язок чи наслідок автоімунного процесу. Низка досліджень демонструють асоціацію низького рівня вітаміну D та автоімунного тиреоїдиту як без, так і з його кореляцією з рівнями антитиреоїдних антитіл, гормонів ЩЗ, тяжкістю захворювання та об'ємом ЩЗ у дорослих і дітей. Аналогічних досліджень при хворобі Грейвса небагато, а при ТАО, асоційованій з ХГ, – лише декілька. Враховуючи факт, що хвороба Грейвса, ускладнена ТАО є класичним автоімунним захворюванням, великий інтерес представляє вивчення ролі вітаміну D в їхньому патогенезі.

Згідно з поставленими завданнями дослідження, вивчали вміст вітаміну D у крові пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою ТАО та визначали кореляційні зв'язки цього показника з ТТГ, АТ рТТГ, ПТГ у 176 пацієнтів з ХГ. Відомо, що 25-гідроксивітамін D вважається кращим індикатором вітаміну D в організмі, а також маркером D-дефіцитних станів і супутніх порушень кальцієвого обміну.

Згідно з рекомендаціями по лікуванню і профілактиці дефіциту вітаміну D у населення Центральної Європи (2013 р.), рівень 25(OH)D у сироватці крові нижчий ніж 50 нмоль/л вказує на дефіцит вітаміну D і потребує медикаментозної терапії, рівень 50-75 нмоль/л свідчить про субоптимальний статус вітаміну D, рівень 75-125 нмоль/л віддзеркалює оптимальний статус вітаміну D [32].

Водночас, оцінювали вміст у крові пацієнтів ПТГ – маркера порушення функціональної активності прищитоподібних залоз із розвитком вторинного гіперпаратиреозу, як класичної фізіологічної реакції на дефіцит вітаміну D в організмі.

Групу обстежуваних хворих склали 176 пацієнтів з ХГ, серед яких було 138 жінок і 38 чоловіків, віком від 21 до 76 років. Середній вік хворих становив $46,44 \pm 3,65$ року.

Впродовж дослідження всі хворі були розподілені на дві групи залежно від наявності ТАО: перша група – пацієнти з хворобою Грейвса без ТАО (62 хворих), друга група – пацієнти з хворобою Грейвса з ТАО (114 хворих).

Дослідження вмісту 25(OH)D у 176 пацієнтів з ХГ продемонструвало, що його рівень становив $42,43 \pm 3,64$ нмоль/л (дефіцит), при нижньому квартилі – 25,00; верхньому – 56,00; медіані – 39,85.

При дослідженні 25(OH)D окремо по групах, залежно від наявності ТАО, зафіксовано його низький рівень в обох групах пацієнтів: $44,97 \pm 2,64$ нмоль/л у групі без ТАО та до $41,05 \pm 2,03$ нмоль/л у групі пацієнтів з ТАО. В обох групах середній рівень 25(OH)D відповідав стану дефіциту. Вірогідної різниці вмісту 25(OH)D між обома групами не виявлено.

При порівнянні часток пацієнтів з нормальними та субоптимальними значеннями 25(OH)D, а також з його дефіцитом, отримані результати, які представлені в табл. 7.1.

Як видно з представленої таблиці 7.1, нормальний рівень 25(OH)D спостерігали у 8,06 % пацієнтів з ХГ без ТАО та у 8,77 % хворих із ТАО ($p > 0,05$); субоптимальний рівень мав місце у 29,03 % пацієнтів без ТАО та у 21,05 % із ТАО ($p > 0,05$); дефіцит 25(OH)D спостерігали у 62,90 % пацієнтів без ТАО та у 70,17 % хворих із ТАО. Таким чином, у більшості пацієнтів з ХГ, незалежно від наявності ТАО мав місце дефіцит вітаміну D.

Таблиця 7.1

**Рівень 25(ОН)D у пацієнтів з хворобою Грейвса
залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії**

Рівень 25(ОН)D	Група 1 ХГ без ТАО, n= 62	Група 2 ХГ з ТАО, n=114	p
Нормальний, 75-125 нмоль/л	5 (8,06 %)	10 (8,77 %)	0,90
Субоптимальний, 50-75 нмоль/л	18 (29,03 %)	24 (21,05 %)	0,32
Дефіцит, < 50 нмоль/л	39 (62,90 %)	80 (70,17 %)	0,41

Примітка. p – вірогідність різниці показників за t-критерієм Стьюдента.

Порівняння рівнів ТТГ, ПТГ, АТ рТТГ і 25(ОН)D в обох групах хворих продемонструвало відсутність вірогідної різниці в досліджуваних показниках ($p > 0,05$). Результати наведені в табл. 7.2. Вірогідну різницю спостерігали тільки в значеннях ТТГ ($p < 0,02$), що було пов'язано з більшою кількістю еутиреоїдних пацієнтів у групі пацієнтів з ТАО.

З'ясовано, що рівень ПТГ в обох групах суттєво не підвищувався, незважаючи на дефіцит 25(ОН)D в обох групах хворих ($44,97 \pm 2,64$ нмоль/л у групі 1 та $41,05 \pm 2,03$ нмоль/л у групі 2; $p > 0,05$). Так, середній рівень ПТГ в 1-й групі складав $60,38 \pm 9,53$ пг/мл (нижній кuartиль – 39,60; верхній кuartиль – 72,50; медіана – 66,70), в другій групі – $69,09 \pm 5,50$ пг/мл (нижній кuartиль 51,40; верхній кuartиль 87,70; медіана – 61,80) ($p > 0,05$). Варто зазначити, що рівень ПТГ в другій групі перевищував верхню межу норми, що вказує на тенденцію до компенсаторної гіперфункції

прищитоподібних залоз у відповідь на дефіцит 25(OH)D у пацієнтів з ХГ та ТАО.

Таблиця 7.2

**Порівняння рівнів ТТГ, ПТГ, АТ рТТГ та 25(OH)D
між групами пацієнтів з хворобою Грейвса
залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії**

Показники	Групи хворих		p
	Група 1 ХГ без ТАО, n=62	Група 2 ХГ з ТАО, n=114	
ТТГ, мОд/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	0,011
АТ рТТГ, МО/л	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,290
ПТГ, пг/мл	60,38 ± 9,53	69,09 ± 5,50	0,491
25(OH)D, нмоль/л	44,97 ± 2,64	41,05 ± 2,03	0,246
Са іонізований, нмоль/л	1,24 ± 0,01	1,21 ± 0,02	0,098

Примітка. p – вірогідність різниці показників за t-критерієм Стьюдента.

Рівень АТ рТТГ був підвищений в обох групах порівняно з групою контролю (пацієнти з ТА). Так, у групі пацієнтів без ТАО рівень АТ рТТГ складав 9,29 ± 1,27 МО/л, а в групі пацієнтів з ТАО – 11,06 ± 1,03 МО/л

проти $0,54 \pm 0,07$ МО/л у групі контролю ($p < 0,02$). Також в обох групах спостерігався понижений рівень вітаміну D порівняно з референтними значеннями: в групі пацієнтів без ТАО до $44,97 \pm 2,64$ нмоль/л, у групі пацієнтів з ТАО – до $41,05 \pm 2,03$ нмоль/л. Рівень іонізованого кальцію був у межах нормальних значень і не відрізнявся між групами ($p > 0,05$).

Надалі було проаналізовано кореляційні зв'язки між такими показниками, як АТ рТТГ і 25(ОН)D за параметричним методом Пірсона (табл. 7.3) в групі пацієнтів з ХГ і ТАО. Як видно з представленої таблиці, виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ та 25(ОН)D серед загальної групи хворих – з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ. Таким чином, виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок показника АТ рТТГ і рівня 25-гідроксивітаміну D в групі пацієнтів з ТАО ($r = -0,19$; $P < 0,05$), а дефіцит 25-гідроксивітаміну D можна вважати важливим чинником у розвитку ТАО за ХГ.

Таблиця 7.3

Кореляція рівнів ТТГ, АТ рТТГ та 25(ОН)D за критерієм Пірсона (параметричним) в групі хворих з хворобою Грейвса і тиреоїд-асоційованою орбітопатією (n = 62)

	АТ рТТГ	ТТГ	25(ОН)D
АТ рТТГ	1,0	-0,17	-0,19*
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
25(ОН)D	-0,19	-0,09	1,0

Примітка. * – $p < 0,05$.

Для ліквідації дефіциту або недостатності вітаміну D, хворим паралельно з антитиреоїдною терапією призначали препарати, що містили 4000 МО вітаміну D (олідетрим, Д-кап, аквадетрим, декрістол) курсами з

тривалістю 2, 4, 6 місяців з контролем рівня 25(OH)D та АТ рТТГ через кожні 2 місяці після початку лікування. Після досягнення рівня оптимальних значень, дозу препаратів зменшували до підтримуючої (2000 МО) і продовжували лікування ще на 3-4 місяці з моніторингом вмісту 25(OH)D. Результати застосування препаратів вітаміну D представлені в табл. 7.4.

Таблиця 7.4

Рівні 25(OH)D, АТПО, АТ рТТГ та ТТГ в процесі лікування пацієнтів з хворобою Грейвса за допомогою препаратів вітаміну D

Термін контролю	25(OH)D	АТ рТТГ, МО/л	АТПО, МО/мл	ТТГ, мЛОд/л
Перед лікуванням, n = 142	42,43 ± 3,64	10,01 ± 1,94	256,73 ± 17,92	0,003 ± 0,0001
Через 2 міс., n = 142	69,78 ± 4,12	8,12 ± 0,63	219,47 ± 14,78	0,39 ± 0,04
Через 4 міс., n = 142	91,95 ± 10,16	5,87 ± 0,24	146,31 ± 11,13	0,92 ± 0,13
p1	<0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05
p2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

p1 – різниця показників перед лікуванням і при контролі через 2 місяці;

p2 – різниця показників перед лікуванням і при контролі через 4 місяці;

p3 – різниця показників через 2 і 4 місяці після лікування.

Як видно з табл. 7.4, в процесі комплексного лікування хворих антитиреоїдними препаратами в комбінації з препаратами вітаміну D рівень останнього вірогідно зростав з $42,43 \pm 3,64$ нмоль/л до $69,78 \pm 4,12$ нмоль/л ($p < 0,05$) вже після двох перших місяців лікування. При контролі через 4 місяці після початку лікування також відмічено вірогідне збільшення рівня 25(OH)D до $91,95 \pm 10,16$ нмоль/л, що відповідало нормальним референтним значенням. У подальшому пацієнтів переводили на підтримуючу дозу препарату, яка становила 2000 Од і через 3 місяці здійснювали контроль рівня 25(OH)D. З'ясовано, що його рівень складав $87,99 \pm 9,83$ нмоль/л і, відповідно, знаходився в межах нормальних референтних значень.

Рівень АТ рТТГ не змінювався при контролі через 2 місяці після лікування антитиреоїдними препаратами з використанням вітаміну D ($10,01 \pm 1,94$ МО/л проти $8,12 \pm 0,63$ МО/л; $p > 0,05$). При контролі через 4 місяці після лікування зафіксовано вірогідне зниження концентрації АТ рТТГ (з $10,01 \pm 1,94$ МО/л до $5,87 \pm 0,24$ МО/л; $p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігали зі сторони рівня АТПО: через два місяці після лікування вірогідних змін концентрації АТПО не спостерігали, а через чотири місяці після лікування виявлено вірогідне зменшення рівня АТПО порівняно з початковими значеннями ($256,73 \pm 17,92$ МО/л – перед лікуванням проти $146,31 \pm 11,13$ МО/л – через 4 місяці після лікування; $p < 0,05$). Рівень ТТГ очікувано виріс у процесі лікування з $0,003 \pm 0,0001$ млОд/л до $0,39 \pm 0,04$ млОд/л (при контролі через 2 місяці), а через чотири місяці – до $0,92 \pm 0,13$ млОд/л, що було досягнуто завдяки адекватній антитиреоїдній терапії і не залежало від прийому препаратів вітаміну D.

Висновки до розділу:

1. У 83,17 % хворих з ХГ (незалежно від наявності ТАО) спостерігали дефіцит вітаміну D. У пацієнтів без ТАО у 29,03 % випадків зафіксовано субоптимальний рівень вітаміну D в крові, а у 62,90 % випадків – явний його

дефіцит. У пацієнтів з ТАО отримані аналогічні результати: у 21,05 % хворих рівень вітаміну D відповідав субоптимальному, а в 70,17 % випадків спостерігали дефіцит. Статистично вірогідної різниці між групами не отримано.

2. Рівень ПТГ суттєво не підвищувався, незважаючи на дефіцит 25(OH)D в обох групах хворих. Варто зазначити, що рівень ПТГ у хворих з ХГ та ТАО перевищував верхню межу норми, що вказує на тенденцію до компенсаторної гіперфункції прищитоподібних залоз у відповідь на дефіцит 25(OH)D.

3. Виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок показника АТ рТТГ і рівнем 25-гідроксивітаміну D у групі хворих з ТАО ($r = -0,19$; $P < 0,05$), а дефіцит 25-гідроксивітаміну D можна вважати важливим чинником у розвитку ТАО при хворобі Грейвса.

4. При комбінації антитиреоїдної терапії з препаратами вітаміну D, рівень 25(OH)D нормалізувався вже через 2 місяці, а вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівнів АТПО і АТ рТТГ спостерігали при контролі через 4 місяці після лікування. Варто зазначити, якщо рівень АТ рТТГ знижується при монотерапії антитиреоїдними препаратами, то на рівень АТПО тиреостатичні препарати не впливають, на відміну від комбінації останніх з препаратами вітаміну D.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2019;6:49–55

2. Булдигіна ЮВ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Шляхтич СЛ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при аутоімунних захворюваннях

щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):34–45.

3. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419.

4. Булдигіна ЮВ., Терехова ГМ., Страфун ЛС., Савосько П., Лисова ЗГ., Шляхтич СЛ. Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2022; 1(504):51-57.

5. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТА, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування аутоімунної офтальмопатії. Патент України №117670. 2017 липень 10.

6. Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТВ, Клочко ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування аутоімунної офтальмопатії глюкокортикоїдами в поєднанні з препаратами вітаміну Д. Патент України №143015. 2020 липень 10.

РОЗДІЛ 8

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТИРЕОЇД-АСОЦІЙОВАНОЇ ОРБИТОПАТІЇ

Асоціація ХГ з ТАО є однією з проблем сучасної ендокринології, через складний механізм патогенезу захворювання та його тяжкий перебіг. Відомо, що ТАО в деяких випадках призводить до інвалідизації пацієнтів і частіше – в людей працездатного віку.

Відомо, що ТАО спостерігається в 5-20 % пацієнтів з ХГ [137, 145, 146, 147]. Жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки, переважно у працездатному віці 40-60 років [149]. У більшості пацієнтів ТАО асоційована з ХГ (90-95 %) [142, 150, 151].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі діагностики і лікування ХГ та ТАО, ще й дотепер недостатньо вивченим залишається її патогенез та ефективність різних методів лікування цієї недуги.

Донині тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка має властивості нефункціонального автоантигену [152]. На сьогодні, АТ рТТГ вважаються найбільш значущим чинником найбільш значущий в патогенезі ТАО, які зв'язуючись з патологічними рецепторами ТТГ на мембрані орбітальних фібробластів, активують внутрішньоклітинний сигнальний шлях РІЗК/АКТ/mTOR і аденилатциклазу з подальшим збільшенням продукції цАМФ і цитокінів. При ТАО АТ рТТГ стимулюють синтез медіаторів, що регулюють локальну запальну відповідь, адіпогенез і проліферацію в м'яких тканинах орбіти, а також синтез орбітальними фібробластами компонентів позаклітинного матриксу [11, 12, 153, 154, 155, 156, 157]. Подальша інфільтрація тканин

орбіти активованими цитокінпродукуючими лімфоцитами супроводжується надмірним синтезом гідрофобних глікозаміногліканів і додатковою проліферацією фібробластів, що призводить до прогресування орбітопатії [154].

Багатьма дослідженнями було доведено, що для ТАО притаманні наступні варіанти розвитку патологічного процесу: перший варіант активного запалення, за якого запальні зміни в ретробульбарній клітковині супроводжуються збільшенням її об'єму з розвитком екзофтальму, а в тяжких випадках – стисканням зорового нерва. Зазвичай, таке запалення розвивається і в м'язах ока, що спричиняє розвиток диплопії при певному куті зору. У випадках незворотніх змін з боку прямих м'язів очей, у хворих розвивається стійка косоокість з постійною диплопією. До небезпечних ускладнень тяжкої АО належить виражений екзофтальм і лагофтальм з патологічними ушкодженнями рогівки часто - до формування її виразок [138, 162].

У другій неактивній фазі ТАО відбувається поступове затихання запального процесу в структурах очної ямки.

У випадку легкої ТАО процес закінчується повною ремісією, а при тяжкій ТАО розвиваються фіброзні зміни, які призводять до стійкого екзофтальму, ретракції верхньої повіки, косоокості з диплопією, а також вторинних змін з боку очного яблука, таких як катаракта [29], які потребують хірургічного втручання. Найтяжчим ускладненням ТАО є атрофія ока, яка призводить до повної інвалідизації пацієнта.

Основним завданням нашого дослідження було оптимізувати алгоритми діагностики ТАО, схеми її лікування та профілактики. Для виконання завдання дослідження у хворих з ТАО при ХГ здійснено клінічне обстеження, виконані лабораторні (гормональні та імунологічні) обстеження, а також вивчено вміст Se, вітаміну D та їх кореляційні зв'язки з АТ рТТГ. Також, проведено порівняння ефективності методів інструментальної діагностики орбіт – УЗД та МРТ, досліджена ефективність комплексного

медикаментозного лікування АО, яке включало пульс-терапію глюкокортикоїдами в різних режимах застосування в комбінації з препаратами селену та вітаміну D. Вивчено ефективність хірургічного лікування (тиреоедектомії) ХГ в контексті його впливу на перебіг ТАО.

8.1 Клінічні аспекти тиреоїд-асоційованої орбітопатії за хвороби Грейвса

Серед загальної кількості хворих на ХГ (1854 пацієнти), ТАО спостерігали у 409 (22,06 %) пацієнтів. Жінок у дослідженні було 298, чоловіків – 111 (рис. 8.1.1).

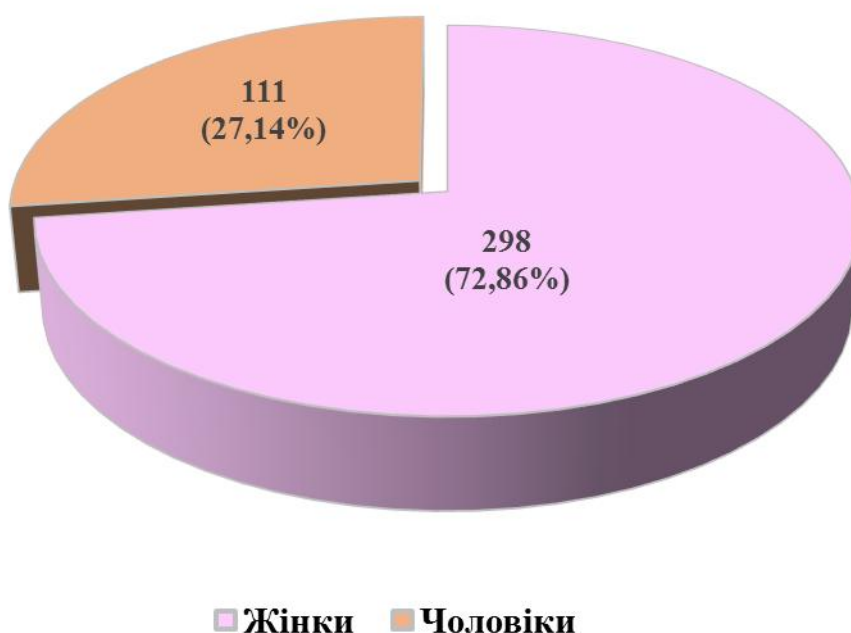


Рисунок 8.1.1. Розподіл хворих з ХГ та ТАО за статтю

Вік хворих з ХГ та ТАО коливався від 18 до 79 років і, в середньому, складав $48,42 \pm 1,37$ року. Розподіл хворих з ХГ та ТАО за віком наведено в табл. 8.1.1.

Таблиця 8.1.1

**Розподіл хворих з хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою
орбітопатією за віком**

Вікова група	Кількість пацієнтів	%
Юнацький вік (18-25)	24	5,87
Молодий вік (26-44)	132	32,27
Середній вік (45-60)	159	38,87
Похилий вік (61-75)	86	21,03
Старечий вік (76-90)	8	1,95
Всього	409	100

Як видно з представленої таблиці, серед хворих з ТАО переважали пацієнти молодого та середнього віку, які становили 32,27 % та 38,87 % (в сумі – 71,14 %) від всієї кількості хворих. Такий розподіл повністю збігався з розподілом пацієнтів з ХГ, де частка таких хворих становила, відповідно, 40,08 % і 35,35 % (в сумі – 75,43 %). Не було жодного випадку ТАО серед пацієнтів дитячого віку, а кількість хворих старечого віку становила 1,95 % проти 0,38 % у загальній групі хворих з ХГ (див. розділ Клінічна характеристика хворих).

Вивчення анамнезу хвороби дозволило визначити час встановлення діагнозу ТАО в контексті діагностування ХГ. В найбільшому відсотку випадків (67,97 %) діагноз ТАО був встановлений одночасно з діагнозом ХГ, в 14,18 % випадків – протягом року після виявлення ХГ, через 2 роки і більше – у 13,94 % випадків. У однієї пацієнтки ТАО був встановлений за рік до зафіксованого дебюту ХГ, коли ТАО була оцінена як патологія, що виникла на тлі аутоімунного тиреоїдиту – у хворих була відсутня клініка тиреотоксикозу та характерні зміни гормонального статусу. Результати анамнестичних даних наведені в табл. 8.1.2.

Таблиця 8.1.2

Розподілення пацієнтів в залежності від часу дебюту ТАО

Час встановлення діагнозу ТАО	Кількість пацієнтів, n	%
Одночасно з ХГ	278	67,97
За 1 рік перед ХГ	16	3,90
Протягом року після ХГ	58	14,18
Протягом 2 років і більше після ХГ	57	13,94
Всього	409	100

Аналізуючи скарги пацієнтів, ми виключали ті, що були пов'язані з симптомами тиреотоксикозу та фіксували скарги, специфічні для ТАО.

За результатами опитування більшість хворих (67,97 %) оцінили свій стан здоров'я, як поганий а 32,03 % хворих, як задовільний. Усі хворі скаржились на зміну зовнішності та зниження працездатності. На погіршення настрою і здатність запам'ятовувати інформацію скаржились 83,13 % хворих, а емоціональну лабільність відмічали 78,48 % пацієнтів.

Основні скарги пацієнтів з ХГ та ТАО представлено в табл. 8.1.3. Як видно з табл. 8.1.3, переважаюча кількість пацієнтів скаржилась на вип'ячування очних яблук – дво- і односторонній екзофтальм (89,73 % і 8,07 %), слезотечу (89,97 %), відчуття піску в очах (83,13 %), світлобоязнь (79,95 %), печію в очах (78,48 %), набряки повік (51,59 %), ретробульбарний біль (45,47 %) та зменшення гостроти зору (28,00 %). У меншому відсотку випадків відмічались скарги на диплопію (4,64 %).

Таблиця 8.1.3

Основні скарги пацієнтів з АО при хворобі Грейвса

Скарги	Кількість пацієнтів	%
Вип'ячування очних яблук:	400	97,80 %
одностороннє	33	8,07 %
двостороннє	367	89,73 %
Сльозотеча	368	89,97 %
«Пісок» в очах	340	83,13 %
Світлобоязнь	327	79,95 %
Печія	321	78,48 %
Набряки повік	211	51,59 %
Ретробульбарний біль	186	45,47 %
Зниження гостроти зору	112	28,00 %
Диплопія	19	4,64 %
Всього	409	100

Об'єктивне визначення вип'ячування очних яблук (величини екзофтальму) здійснювали екзофтальмометром Гертеля. Відомо, що точно визначити розміри екзофтальму за зовнішнім виглядом хворих неможливо, оскільки це може призвести до помилкових (хибних) результатів. Насамперед це пов'язано з тим, що за справжню протрузію очних яблук приймається «псевдо-екзофтальм» спричинений розширенням щілини ока. Як видно з табл. 8.1.3 стійкий двосторонній екзофтальм спостерігали у переважної більшості хворих – у 89,73 %, а односторонній – тільки у 8,07 %. За результатами екзофтальмометрії виявлено, що у 53 хворих величина екзофтальму знаходилась у межах 17-20 мм, у 289 – у межах 21-25 мм і в 58 – у межах 26-29 мм. Середній показник екзофтальмометрії по 800 екзофтальмованих очах склав $22,47 \pm 0,87$ мм, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи здорових осіб ($16,07 \pm 0,16$ мм).

Вимірювання очного тиску не виявило порушень у 334 (83,50 %) хворих з АО. У інших 66 (16,5 %) хворих тиск був підвищеним, при чому у 34 (8,5 %) хворих підвищення тиску було одностороннім, а у 32 хворих (8,00 %) – двостороннім. Не було відмічено взаємозв'язку підвищеного очного тиску зі ступенем протрузії очних яблук – у 38 із 66 хворих підвищення очного тиску виявляли при меншому екзофтальмі.

Набряки повік мали місце у 51,59 % пацієнтів, серед яких виражені масивні набряки, що поширювались на периорбітальні тканини мали місце у 110 (27,5 %) хворих.

На ретробульбарний біль скаржились 45,47 % пацієнтів із ТАО переважно з вираженим набряком ретробульбарного простору.

Лагофтальм (незмикання щілини ока), який є основною причиною розвитку запалення рогівки ока і кератиту через висихання слизових оболонок спостерігали у 36 (9,00 %) хворих, а безпосередньо кератит – у 19 (4,75 %) хворих.

Зниження гостроти зору спостерігали у 112 (28 %) пацієнтів. У 25 хворих з пониженням зору нижче 0,1 (на одному чи обох очах). Причинами зниження гостроти зору були: наявність кератиту в 19 хворих, у 3 – одностороннє зниження через катаракту, у 3 – через субатрофію зорового нерва.

Порушення конвергенції мали місце у всіх хворих з ТАО. Найчастіше відмічено її слабкість з однієї чи іншої сторони – у 326 (81,5 %) хворих, у 69 (17,25 %) хворих слабкість конвергенції була двобічною. Типовим симптомом для хворих зі слабкістю конвергенції було «відпливання» очних яблук у сторони після короткої фіксації у внутрішніх кутів ока. Відсутність конвергенції, яка може бути пов'язана з прогресуванням зовнішньої офтальмоплегії, відмічали надзвичайно рідко – у 5 (1,25 %) хворих. Порушення рухливості очних яблук у сторони спостерігали у 192 (48 %) пацієнтів і мали характер помірного обмеження – при погляді назовні у хворих не доводились очні яблука до нормальних меж. Лише у 11 із 192

(5,73 %) пацієнтів обмеження рухливості одного з очних яблук назовні було виражено різко, супроводжувалось східною косоокістю і було ознакою пареза зовнішнього прямого м'яза орбіти, який відводить очне яблуко. Треба відмітити, що порушення рухливості очей в сторони не було пов'язано з розмірами екзофтальму. Порушення рухливості очей догори спостерігали у 286 (71,5 %) пацієнтів, що також не було пов'язано з розмірами екзофтальму.

Зміни очного дна були зафіксовані у 356 (89 %) хворих і у більшості хворих проявлялись судинними порушеннями – звуженням артерій і розширенням вен очного дна. Тяжчі порушення, такі як стертість меж диска зорового нерва, застій диска зорового нерва, ознаки атрофії зорових нервів мали місце у 21 із 356 хворих, що становило 5,25 %.

Тяжкість перебігу орбітопатії визначали за загальноприйнятою класифікацією G. Werner – NOSPECS (див. розділ Матеріали і методи дослідження) [423]. При залученні хворих до дослідження враховано, що за класифікацією NOSPECS 1-й клас – це тільки ретракція верхньої повіки, яка досить виражена за наявності тиреотоксикозу і спонтанно зникає при еутиреозі (1-а – незначні зміни; 1-b – помірно виражені; 1-с – значно виражені); вважається, що класи 1-а та 1-b не можна розцінювати як прояв ТАО, оскільки ці зміни є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему. Таких хворих ми не відносили до групи пацієнтів з ТАО.

Результати оцінювання тяжкості ТАО залежно від віку хворих надані в табл. 8.1.4.

Таблиця 8.1.4

**Тяжкість тиреоїд-асоційованої орбітопатії за класифікацією NOSPECS
залежно від віку хворих**

Стадії NOSPECS	Вік хворих				
	18-25 n = 24	26-44 n = 132	45-60 n = 159	61-75 n = 86	76-90 n = 8
I a	0	0	0	0	0
I b	0	0	0	0	0
I c	0	0	0	0	0
II a	0	0	1 (0,63 %)	0	0
II b	2 (8,33 %)	11 (8,33 %)	15 (8,87 %)	3 (3,49 %)	0
II c	2 (8,33 %)	19 (14,39 %)	21(13,21%)	3 (3,49 %)*	1 (12,5 %)
III a	9 (37,50 %)	24 (18,18 %)	21(13,21%)	11 (12,79 %)	1 (12,5 %)
III b	6 (25%)	27 (20,45 %)	32(20,12%)	16 (18,60 %)	1 (12,5 %)
III c	5 (20,83 %)	32 (24,24 %)	44(27,76%)	18 (20,93 %)	1 (12,5 %)
IV a	0	14 (10,61 %)	15 (9,43 %)	15 (17,44 %)	0
IV b	0	2 (1,51 %)*	5 (3,14 %)	11(12,79%)*	2 (25 %)
IV c	0	3 (2,27 %)*	3 (1,89 %)	9 (10,46 %)*	2 (25 %)
V a	0	0	1 (0,63 %)*	0*	0
V b	0	0	0	0	0
V c	0	0	1 (0,63 %)*	0*	0
VI a	0	0	0	0	0
VI b	0	0	0	0	0
VI c	0	0	0	0	0

Примітка. * p – вірогідність різниці порівняно з попередньою віковою групою.

Як видно з представленої табл. 8.1.4, в усіх вікових групах хворих, окрім групи 76-90 років, чисельно переважали пацієнти з III (a, b, c) стадією

за NOSPECS. Так, серед хворих 18-25 років частка таких хворих становила 83,33 %, 26-44 роки – 62,87 %, 45-60 років – 61,09 %, 61-75 років – 52,32 %. Частка таких хворих у групі пацієнтів, віком 76-90 років, становила 37,5 %. Більш тяжку стадію – IV (а, b, c) – не спостерігали взагалі в молодих пацієнтів, віком 18-25 років, частка таких хворих у віковій групі 26-44 роки становила 14,39 %, у групі 45-60 років – 14,46 %, у групі 61-75 років – 40,69 %, у групі 76-90 років – 50 %. V стадію зафіксовано тільки у двох хворих, віком 45-60 років. Отримані дані дозволяють зробити припущення, що з віком наростає тяжкість клінічних проявів ТАО.

Значення активності ТАО за CAS розраховували як суму балів, що призначаються за кожну з наявних ознак; орбітопатію вважають активною при значеннях CAS ≥ 3 . Симптоми, що використовують для діагностики клінічної активності орбітопатії та бали, які нараховують – це: спонтанний ретробульбарний біль – 1 бал, біль при руху очних яблук – 1 бал, почервоніння повік – 1 бал, гіперемія кон'юнктиви – 1 бал, хемоз – 1 бал, набряк слізного м'яся – 1 бал, периорбітальні набряки – 1 бал (див. розділ Матеріали і методи дослідження). Результати розподілу хворих за активністю ТАО наведено в табл. 8.1.5.

Таблиця 8.1.5

Активність тиреоїд-асоційованої орбітопатії за CAS

Бали	Кількість пацієнтів,	%
< 3 балів	181	44,25
> 3 балів	228	55,75
Всього	409	100

Як видно з табл. 8.1.5, більше ніж у половини хворих (55,75 % випадків) спостерігали активну форму ТАО (> 3 балів) за CAS.

8.2. Оцінка ефективності інструментальних методів дослідження при діагностиці тиреоїд-асоційованої орбітопатії

Для оцінки ефективності інструментальних методів дослідження проведено порівняння результатів УЗД та МРТ орбіт у хворих з ТАО при ХГ. Проаналізовано результати дослідження 100 пацієнтів з ХГ та ТАО, з них 73 (73,00 %) жінки, 27 (27,00 %) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 18 до 79 років і, в середньому, складав $48,42 \pm 13,56$ року (медіана 49). Тривалість хвороби коливалась від 4 місяців до 7,6 року і, в середньому складала $3,10 \pm 2,2$ року. Характеристики групи хворих наведено в табл. 8.2.1.

Таблиця 8.2.1

Клінічні та лабораторні показники пацієнтів з хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією

Показник	Абсолютні значення, n=100
Вік, роки	$48,42 \pm 13,56$
Тривалість захворювання, роки	$3,10 \pm 2,20$
Стадія орбітопатії (NOSPECS)	
II	26
III	36
IV	34
V	4
Активність орбітопатії (CAS), n	
< 3 балів	51
> 3 балів	49
Екзофтальм	
Односторонній	3
Двосторонній	97
Еутиреоз, n	65
Гіпертиреоз, n	18
Субклінічний гіпертиреоз, n	17
АТ рТТГ, МО/л	$11,07 \pm 1,03$

Як видно з табл. 8.2.1, серед обстежених пацієнтів переважали жінки середнього віку з еутиреозом. Клінічне обстеження стану орбіт виявило, що більшість пацієнтів мали III-IV стадію ТАО за NOSPECS і активність за CAS – 2,64 (неактивна ТАО); 49 пацієнтів мали активну форму ТАО – активність за CAS складала 5,2 бали. Рівень АТ рТТГ очікувано перевищував нормальні значення і складав $11,07 \pm 1,03$ МО/л при нормальних референсних значеннях $< 1,75$ МО/л.

Всім пацієнтам було виконано УЗД орбіт, результати якого надано в табл. 8.2.2. Як видно з табл. 8.2.2, в усіх хворих зафіксовано нормальне розташування кришталика та нормальні розміри ХРК. Субдуральний простір зорового нерва також був незмінений у 100 % пацієнтів. набряк жирової клітковини РБП спостерігали у 49 хворих з активною формою ТАО, а його поєднання з набряком повік – у 4 пацієнтів; фіброз жирової клітковини спостерігали у 21 пацієнта, його поєднання з фіброзом м'язів – у 30 пацієнтів. Розміри ПМ орбіти знаходились у межах референтних значень, незважаючи на те, що у 49 пацієнтів спостерігали активну форму ТАО. Необхідно зазначити, що структура м'язів була гіпоехогенною у 100 % хворих.

Таблиця 8.2.2

**Ультразвукові характеристики орбіт у пацієнтів з хворобою Грейвса
та тиреоїд-асоційованою орбітопатією (n=100)**

Характеристики	Перед лікуванням		Референтні значення
	Праве око	Ліве око	
Кришталик	98-N	98-N	
Штучний	2	2	
Скловидне тіло			
Без змін	88	88	
Пластівцевоподібні включення	10	10	
ХРК, мм	0,89 ± 0,12	0,89 ± 0,11	0,7-1
ЖК РБП, мм	19,04 ± 1,82	18,69 ± 1,76	12-15
СП ЗН, мм	3,72 ± 0,14	3,74 ± 0,17	3,5-4,5
Внутрішній ПМ, мм	4,94 ± 0,73	4,93 ± 0,77	3-5
Зовнішній ПМ, мм	4,55 ± 0,68	4,53 ± 0,64	3-5
Верхній ПМ, мм	4,28 ± 0,56	4,29 ± 0,61	3-5
Нижній ПМ, мм	4,34 ± 0,46	4,35 ± 0,45	3-5
Набряк ЖК РБК, n	49	49	-
Набряк ЖК РБП + повік, n	4	4	-
Фіброз ЖК РБП, n	21	21	-
Фіброз ЖК РБП + м'язів, n	30	30	-

Надалі було проаналізовано результати УЗД та МРТ, виконані у хворих з активною формою ТАО (49 пацієнтів), серед яких було 38 жінок і 11 чоловіків. Порівнювали розміри ЖК РБП та товщину ПМ орбіт,

отриманих за допомогою різних інструментальних методів. Результати порівняльного аналізу наведені в табл. 8.2.3.

Таблиця 8.2.3

Порівняння розмірів прямих м'язів орбіт, за даними УЗД та МРТ орбіт, у хворих з активною стадією тиреоїд-асоційованої орбітопатії, (М ± m)

Характеристики	УЗД (n=49)		МРТ (n=31)	
	Праве око	Ліве око	Праве око	Ліве око
Внутрішній ПМ, мм	5,25 ± 0,89	5,26 ± 0,13	8,85 ± 0,96*	9,18 ± 1,05*
Зовнішній ПМ, мм	4,83 ± 0,77	4,78 ± 0,76	10,00 ± 0,19*	10,00 ± 1,22*
Верхній ПМ, мм	4,46 ± 0,69	4,50 ± 0,70	9,12 ± 1,03*	11,01 ± 1,18*
Нижній ПМ, мм	4,63 ± 0,70	4,69 ± 0,72	8,97 ± 1,38*	9,46 ± 1,26*

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця між результатами УЗД та МРТ орбіт.

При порівнянні розмірів ПМ орбіти, отриманих за допомогою УЗД та МРТ виявлено, що вони значуще відрізняються. Так, розміри внутрішнього ПМ правого ока за УЗД дорівнювали $5,25 \pm 0,89$ мм проти $8,85 \pm 0,96$ мм ($P < 0,05$) за результатами МРТ; розміри внутрішнього ПМ лівого ока за УЗД становили $5,26 \pm 0,13$ мм проти $9,18 \pm 1,05$ мм – за результатами МРТ ($P < 0,05$); розміри зовнішнього ПМ правого ока склали $4,83 \pm 0,77$ мм проти $10,00 \pm 0,19$ мм за результатами МРТ; розміри зовнішнього ПМ лівого ока за УЗД склали $4,78 \pm 0,76$ мм проти $10,00 \pm 1,22$ мм за результатами МРТ ($p < 0,05$); розміри верхнього ПМ правого ока за УЗД склали $4,46 \pm 0,69$ мм за УЗД проти $9,12 \pm 1,03$ мм за МРТ ($p < 0,05$); розміри верхнього ПМ лівого ока за УЗД склали $4,50 \pm 0,70$ мм проти

11,01 ± 1,18 мм за МРТ ($p < 0,05$); розміри нижнього ПМ правого ока за УЗД дорівнювали 4,63 ± 0,70 мм проти 8,97 ± 1,38 за МРТ ($p < 0,05$); розміри нижнього ПМ лівого ока за УЗД дорівнювали 4,69 ± 0,72 мм проти 9,46 ± 1,26 мм за МРТ ($p < 0,05$). Таким чином, порівняння точності двох методів у визначенні розмірів ПМ орбіт, дозволяють зробити висновок про низьку точність вимірювання ПМ при УЗД орбіт у порівнянні з МРТ, за якої розміри ПМ були вірогідно більшими.

Таким чином, УЗД є достатньо точним методом для вимірювання розміру ЖК РБП, але не відображає реальну товщину ПМ орбіт, для вимірювання яких МРТ має значну перевагу. Для прикладу нижче наведено зображення МРТ орбіт [425] (рис. 8.2.1 та 8.2.2).

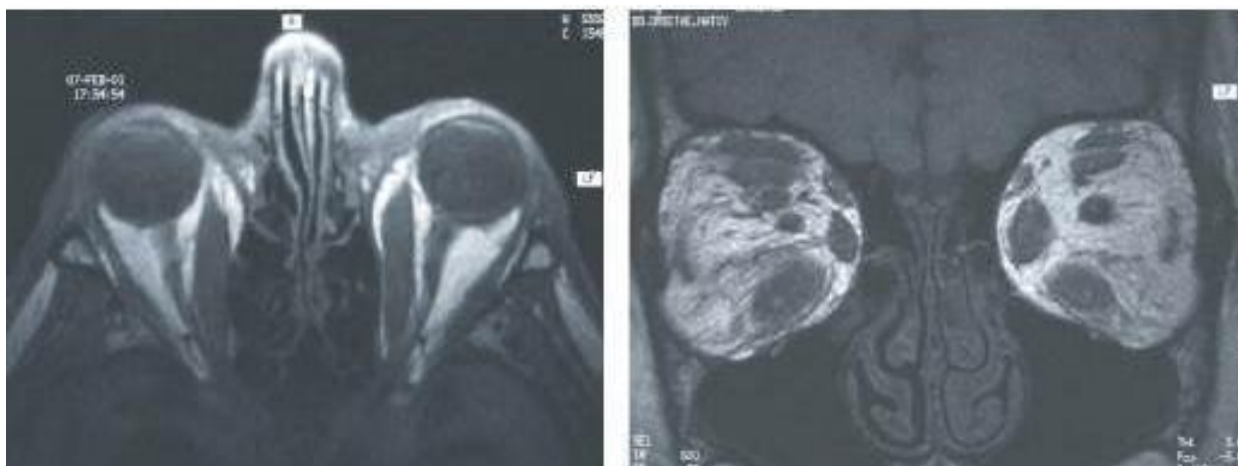


Рисунок 8.2.1 (зліва) – ізоінтенсивний сигнал прямого внутрішнього м'яза в T1 релаксації.

Рисунок 8.2.2 (справа) – зниження сигналу ретробульбарної жирової тканини та лівого прямого внутрішнього м'яза в T1 релаксації.

Таким чином, виконане дослідження дозволило оцінити реальні можливості УЗД при діагностиці ТАО. За допомогою УЗД чітко встановлено розміри ЖК РБП, оцінено стан кришталика, ХРК, СП ЗН, а також наявність фіброзу чи набряку ЖК РБП. УЗ показники співпадали з клінічними проявами захворювання та активністю патологічного процесу за CAS.

Отримані нами дані щодо цих параметрів збігаються з результатами інших дослідників, які повідомляють про ефективність УЗД для виявлення патологічних змін орбіт при ТАО [448, 449, 450, 451, 452, 453]. Але при аналізі розмірів м'язів орбіти ми не виявили збільшення їхньої товщини, яке повинно було мати місце при активній формі захворювання. Надалі хворі з активною стадією ТАО були направлені на МРТ, результати якої ми співставляли з отриманими при УЗД. При порівнянні розмірів ПМ орбіти виявили вірогідну різницю ($p < 0,05$) між результатами УЗД та МРТ. Товщина ПМ орбіти значно перевищувала нормальні показники за всіма чотирьома м'язами ока і вірогідно перевищувала значення, які були отримані при УЗД. Отримані результати співпадають з результатами інших дослідників, які також спостерігали значні розбіжності в розмірах ПМ орбіти при порівнянні цих двох методів. Таким чином, УЗД орбіт є інформативним методом при ТАО 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 ТАО. Проте УЗД не є інформативним для визначення розмірів ПМ орбіти, особливо при активній стадії ТАО. Тому при активній стадії ТАО для точного визначення товщини ПМ орбіти доцільно використовувати МРТ.

Таким чином, за результатами УЗД орбіт у пацієнтів з ХГ та ТАО, набряк РБК спостерігали у 49 % пацієнтів, фіброз – у 51 %, що співпадало з клінічною оцінкою ТАО. Таким чином, УЗД орбіт було інформативним для оцінки стану ЖК РБП, виявлення в ньому фіброзу чи набряку у 100 % пацієнтів з ТАО.

В нашому дослідженні товщина ПМ орбіти не збільшувалась за результатами УЗД і значно перевищувала норму при МРТ орбіт ($p < 0,05$). Нами зроблено висновок, що УЗД обстеження не є інформативним для визначення розмірів прямих м'язів орбіти, особливо при активній стадії ТАО, при якій більш доцільно використовувати МРТ.

Наступним етапом дослідження було вивчення ефективності хірургічного лікування ХГ в контексті її впливу на перебіг ТАО на підставі дослідження клінічної картини ТАО та концентрації АТ рТТГ в різні строки після тиреоїдектомії. Зазначені показники визначали до тиреоїдектомії та через 6, 12, 24 і 36 місяців після неї.

Групу хворих склали 70 пацієнтів (60 жінок і 10 чоловіків) з ХГ та ТАО, які були направлені на хірургічне лікування після тривалої антитиреоїдної терапії. Показаннями до хірургічного втручання були великі розміри зоба, рецидиви тиреотоксикозу на тлі високої концентрації АТ рТТГ, фібриляція передсердь у поєднанні з наявністю ТАО. Перед проведенням хірургічного лікування в усіх хворих була компенсація тиреотоксикозу. Характеристику групи хворих надано в табл. 8.2.4.

Таблиця 8.2.4

Клінічна характеристика групи пацієнтів з хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією перед тиреоїдектомією

Показник	Абсолютні значення, n=70
Вік, роки	46,08 ± 3,40
Тривалість захворювання, роки	4,00 ± 1,21
Розміри ЩЗ за Brunp	42,00 ± 6,20
Стадія орбітопатії (NOSPECS)	
II	10
III	22
IV	32
V	6
ТТГ, мОд/мл	0,62 ± 0,06
вТ4, нг/дл	1,69 ± 0,04
вТ3, пг/мл	3,45 ± 0,04
АТ рТТГ, МО/л	18,06 ± 2,96

При клінічному обстеженні встановлено, що у хворих переважали скарги на вип'ячування очних яблук (98 %), слезоточивість (96 %), відчуття «піску в очах» (94 %), кон'юнктивальна ін'єкція (92 %). Об'єктивне обстеження зафіксувало позитивні очні симптоми (Гіферда-Енроса, Мебіуса, Штельвага, Кохера, Єлінека). Показники екзофтальмометрії збільшені – до $22,83 \pm 1,06$ мм, у контролі $8,39 \pm 0,14$ мм ($p < 0,05$). Ступінь за NOSPECS: 3b - 4a. Активність за CAS: 5,00 балів.

При аналізі результатів УЗД тканин орбіт виявлено збільшення товщини внутрішнього прямого м'язу в середньому до $6,9 \pm 0,45$ мм та зовнішнього прямого м'язу до $7,2 \pm 0,34$ мм, що було вірогідно вищим за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Відзначено збільшення товщини ретробульбарної клітковини до $21,2 \pm 0,4$ мм відносно показників контролю ($p < 0,05$). У більшості хворих відмічено набряк хоріоретинального комплексу та міопатії очних м'язів.

Всім хворим було виконано хірургічне втручання в об'ємі тиреоїдектомії. Після ТЕ хворим призначали препарати тиреоїдних гормонів (левотироксин) для компенсації післяопераційного гіпотиреозу. Згідно з поставленою метою дослідження, через 6, 12, 24, 36 місяців після хірургічного лікування були досліджені рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТ рТТГ. Результати дослідження представлені в табл. 8.2.5.

Таблиця 8.2.5

Рівні концентрації ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТ рТТГ в різні терміни після тиреоїдектомії, (M ± m)

Показник	Термін контролю після ТЕ, n=70				
	Перед ТЕ	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
АТ рТТГ, МО/л	18,00 ± 2,96	9,12 ± 2,10 *	6,40 ± 0,80*	2,52 ± 0,11 *	0,6 ± 0,01*
ТТГ, мкОд/мл	0,62 ± 0,06	3,61 ± 0,21	1,42 ± 0,08	1,63 ± 0,04	1,24 ± 0,04
вТ4, нг/дл	1,69 ± 0,04	1,34 ± 0,02	1,68 ± 0,05	1,49 ± 0,11	1,64 ± 0,02
вТ3, пг/мл	3,45 ± 0,04	2,89 ± 0,09	3,4 ± 0,08	3,51 ± 0,07	2,58 ± 0,1

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з представленої таблиці, рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів через 6 місяців після хірургічного втручання в об'ємі тиреоїдектомії, знаходились у межах нормальних значень, що свідчило про адекватну замісну терапію левотироксином.

Концентрація АТ рТТГ вірогідно зменшувалась вже через 6 місяців після ТЕ і ця тенденція зберігалась у подальшому. Однак, рівень концентрації АТ рТТГ досягав рівня здорових осіб тільки через 36 місяців після тиреоїдектомії.

При дослідженні перебігу ГАО через 6 та 12 місяців після хірургічного втручання, були отримані результати, що представлені в табл. 8.2.6.

Таблиця 8.2.6

Характеристики клінічного перебігу ТАО після тиреоїдектомії

Показник	Термін контролю, n=70		
	Перед ТЕ	6 міс.	12 міс.
Стадія орбітопатії (NOSPECS), кількість пацієнтів			
II	10 (14,28 %)	16 (22,86%)	18 (25,71%)
III	42 (60 %)	44 (62,86%)	44 (62,86%)
IV	17 (24,28 %)	10 (14,28%)	8 (11,43%)
V	1 (1,43 %)	0	0
Активність за CAS, бали	6	4	2
Екзофтальмометрія, мм	23,07 ± 0,42	20,41 ± 1,64	18,96 ± 2,81
Товщина хоріоретинального комплексу (за даними УЗД), мм	1,12 ± 0,01	1,11 ± 0,04	1,12 ± 0,06
Товщина ретробульбарної клітковини (за даними УЗД), мм	21,2 ± 1,46	20,13 ± 1,93	17,51 ± 2,80

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з представленої таблиці, після ТЕ зафіксовано покращення клінічного перебігу ТАО у частини пацієнтів. Так, виявлено зменшення кількості пацієнтів з IV стадією орбітопатії (від 24,28 % до 11,43 %) та V стадії орбітопатії (від 1,43 % до 0 %), відповідно, збільшилась частина хворих з II стадією (від 14,28 % до 25,71 %). Такі ж результати отримані і в перерозподілі пацієнтів за ступенем активності орбітопатії: у 10 (14,3 %) пацієнтів зникли спонтанні ретробульбарні болі, периорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. За даними екзофтальмометрії, у 10 пацієнтів зафіксовано зменшення екзофтальму, але це не впливало на загальні результати, в цілому по групі. За допомогою УЗД орбіт встановлено, що товщина хоріоретинального комплексу вірогідно не змінювалась протягом 12 місяців після тиреоїдектомії, як і товщина РБК.

Таким чином, отримані нами дані дозволяють стверджувати, що після тиреоїдектомії поступово зменшується (аж до повної ліквідації) активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТ рТТГ. Рівень АТ рТТГ вірогідно ($p < 0,05$) зменшується вже через 6 місяців після ТЕ, надалі ця тенденція зберігається протягом 36 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТ рТТГ протягом року після ТЕ, спостерігали значне покращення клінічного перебігу орбітопатії у 14,3 % пацієнтів. В цілому по групі, також зменшилась активність орбітопатії (за CAS), але не було виявлено вірогідних змін з боку розмірів екзофтальму, товщини ХПК та РБК.

8.3 Результати медикаментозного лікування пацієнтів з тиреоїд-асоційованою орбітопатією

Медикаментозне лікування ТАО у пацієнтів з ХГ, зазвичай здійснюється на тлі стану стійкого еутиреозу і включає застосування глюкокортикоїдів при середній та тяжкій стадіях захворювання.

Згідно із поставленими завданнями дослідження було вивчено ефективність лікування ТАО за допомогою різних схем застосування ГК, а також ефективність комплексного лікування, яке включало використання ГК в поєднанні з препаратами вітаміну D. У дослідженні взяли участь 155 пацієнтів з ХГ, ТАО та еутиреозом (на тлі антитиреоїдної терапії чи з компенсованим післяопераційним гіпотиреозом), з яких 15 отримували лікування таблетованими препаратами преднізолону (група 1), 68 пацієнтів отримували внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном (група 2), 32 – внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном у поєднанні з препаратами вітаміну D (група 3) і 40 – пульс-терапію метилпреднізолоном після тиреоїдектомії (група 4). Для профілактики негативних ефектів глюкокортикоїдної терапії, в комплексну терапію включали препарати калію (панангін, аспаркам, калій-нормін), седативні препарати, спіронолактон (верошпирон). Схеми лікування хворих з ТАО та їхня кількість представлені в табл. 8.3.1.

Таблиця 8.3.1

**Схеми медикаментозного лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії
при хворобі Грейвса**

Препарат/комбінація	Форма	Доза	Тривалість
Преднізолон Група 1, n=15	Пігулки	40 мг/добу	3 місяці
Метилпреднізолон (МП) Група 2, n=68	В/в ін'єкції (крапельно)	МП 750 мг один раз на тиждень	5
Метилпреднізолон (МП) + препарати вітаміну D Група 3, n=32	В/в ін'єкції (крапельно) + таблетована форма D3	МП 750 мг один раз на тиждень + 2000-4000 Од D3	5 + таблетована форма D3 протягом 3 міс.
6 міс. після ТЕ метилпреднізолон (МП) Група 4, n=40	L-тироксин + в/в ін'єкції (крапельно)	L-тироксин (quantum satis) + МП 750 мг раз на тиждень	5

Порівняльний аналіз ефективності різних схем медикаментозного лікування полягав у вивченні змін клінічного перебігу ТАО, УЗД/МРТ орбіт та рівнів АТ рТТГ в різні терміни після лікування (табл. 8.3.2 та 8.3.3).

За даними клінічного обстеження, у пацієнтів всіх груп вже через 3 місяці після лікування зменшилась кількість скарг, особливо на сльозотечу у 85 (54,84 %) пацієнтів, відчуття «піску» в очах у 84 (54,19 %) пацієнтів, світлобоязнь у 99 (63,87 %) пацієнтів, спонтанні ретробульбарні болі у 116 (74,84 %). Через 6 місяців такі скарги були тільки у 5 (3,22 %) хворих у групі 1, яких лікували таблетованими препаратами преднізолону. В групах хворих, що отримували пульс-терапію, як окремо, так і в комбінації з препаратами вітаміну D (групи 2 і 3), а також отримували лікування після тиреоїдектомії (група 4) таких скарг не мали. набряк повік через 6 місяців після лікування зберігався у 7 (4,52 %) пацієнтів із загальної кількості хворих, які лікувались в групі 1 і тільки у 3 (1,93 %) хворих цієї ж групи через 12 місяців. У хворих 2, 3 та 4 груп набряк повік зменшився через 6 місяців після лікування у 25

(80,64 %) хворих. Клінічні симптоми ТАО у пацієнтів перед і після лікування представлено в табл. 8.3.2.

Таблиця 8.3.2

Клінічні симптоми тиреоїд-асоційованої орбітопатії у пацієнтів з хворобою Грейвса до і після лікування

Групи хворих	Клінічні симптоми (до лікування)				
	Екзофтальм > 5 мм	Лагофтальм	Обмежена рухливість очей	Диплопія	Хемоз
Група 1 n=15	10 (66,7 %)	2 (13,3 %)	9 (60 %)	9 (60%)	4 (26,7 %)
Група 2 n=68	49 (72 %)	6 (8,8 %)	54 (79,4 %)	47 (69,1 %)	19 (27,9 %)
Група 3 n=32	24 (75 %)	3 (9,4 %)	25 (78,1 %)	21 (65,6 %)	9 (28,1 %)
Група 4 n=40	31 (77,5 %)	5 (12,5 %)	32 (80 %)	31 (77,5 %)	12 (30 %)
p ₁₋₂ =	0,918	0,958	0,209	0,706	0,827
p ₁₋₃ =	0,806	0,923	0,345	0,961	0,806
p ₁₋₄ =	0,636	0,71	0,242	0,338	0,923
p ₂₋₄ =	0,692	0,779	0,862	0,474	0,994
p ₃₋₄ =	0,975	0,967	0,923	0,442	0,931
	Клінічні симптоми через 12 міс.				
Група 1 n=15	5 (33,3 %)	0	4 (26,7 %)	4 (26,7 %)	0
Група 2 n=68	16 (23,5 %)	0	12 (17,6 %)	7 (10,3 %)	4 (5,9 %)
Група 3 n=32	7 (21,8 %)	0	6 (18,6 %)	4 (12,5 %)	2 (3,1 %)
Група 4 n=40	4 (10 %)	0	3 (7,5 %)	3 (7,5 %)	0
p ₁₋₂ =	0,644	0,797	0,66	0,203	0,629
p ₁₋₃ =	0,631	0,83	0,814	0,431	0,558
p ₁₋₄ =	0,094	0,941	0,148	0,148	0,941
p ₂₋₄ =	0,136	0,722	0,236	0,889	0,739
p ₃₋₄ =	0,288	0,575	0,282	0,756	0,843

Примітка. Порівняння між групами здійснено із застосуванням критерію Пірсона (Yates corrected Chi-square)

Здійснено порівняння (із застосуванням критерію Пірсона (Yates corrected Chi-square (χ^2) частот розподілу показника в кожній групі перед та через 12 міс. після лікування. В табл. 8.3.3 наведено р (рівень значущості відмінностей). Якщо критерій перевищує граничне значення 3,84, відмінності розподілу частот між групами вважаються вірогідними ($p < 0,05$).

Таблиця 8.3.3

Рівень значущості відмінностей розподілу частот в кожній групі перед та через 12 міс. після лікування

Групи хворих	Екзофтальм > 5 мм	Обмежена рухливість очей	Диплопія	Хемоз
Група 1 n=15	0,1440	0,1410	0,1410	0,1070
Група 2 n=68	0,0001	0,0001	0,0001	0,0014
Група 3 n=32	0,0001	0,0001	0,0001	0,0470
Група 4 n=40	0,0001	0,0001	0,0001	0,0024

Як видно з представленої таблиці, вірогідні зміни – зменшення екзофтальму, покращення рухливості очей, зникнення диплопії та хемозу зафіксовано в групах 2, 3, 4. Щодо лагофтальму, то після лікування його не було зафіксовано в усіх хворих, які його мали (табл. 8.3.2 та 8.3.3).

Результати дослідження товщини РБК в процесі медикаментозного лікування ТАО окремо по кожній з груп хворих наведено в табл. 8.3.4. Перед лікуванням розміри РБК в усіх 4 групах були очікувано більшими за показники контрольної групи здорових осіб ($n = 20$). Аналізуючи результати вимірювання товщини РБК за допомогою УЗД, можна підсумувати, що в усіх групах хворих ні через 6, ні через 12 місяців після лікування за різними схемами не спостерігали вірогідних змін у розмірах РБК ($p > 0,05$).

Таблиця 8.3.4

**Розміри ретробульбарної клітковини за даними УЗД
в процесі терапії тиреод-асоційованої орбітопатії
глюкокортикоїдними препаратами, (M ± m)**

Групи хворих/розмір РБК (мм)	Термін дослідження			
	До лікування	6 міс.	12 міс.	p1; p2
Група 1				
Праве око	19,41 ± 0,98*	18,21 ± 1,01*	17,34 ± 1,01*	p1>0,05; p2>0,05
Ліве око	19,55 ± 1,65*	18,05 ± 1,44*	18,01 ± 0,84*	p1>0,05; p2>0,05
Група 2				
Праве око	19,04 ± 1,62*	18,04 ± 0,42*	17,13 ± 0,72*	p1>0,05; p2>0,05
Ліве око	18,69 ± 1,76*	17,89 ± 1,24*	17,01 ± 1,42*	p1>0,05; p2>0,05
Група 3				
Праве око	19,68 ± 2,01*	18,28 ± 1,41*	18,08 ± 1,11*	p1>0,05; p2>0,05
Ліве око	18,97 ± 1,99*	18,00 ± 1,19*	17,46 ± 1,06*	p1>0,05; p2>0,05
Група 4				
Праве око	19,74 ± 1,82*	17,25 ± 1,12*	17,02 ± 1,12*	p1>0,05; p2>0,05
Ліве око	19,69 ± 1,76*	17,09 ± 1,46*	16,97 ± 1,46*	p1>0,05; p2>0,05
Контрольна група				
Праве око	13,26 ± 0,49	13,26 ± 0,49	13,26 ± 0,49	
Ліве око	12,99 ± 0,81	12,99 ± 0,81	12,99 ± 0,81	

Примітки:

- * – $p < 0,05$, вірогідність між показниками порівняно з контрольною групою;
p1 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 6 місяців після;
p2 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 12 місяців після.

Треба зазначити, що отримані нами дані не співпадали з клінічною оцінкою результатів лікування. Таке «розходження» результатів клінічної картини та результатів вимірювання РБК за допомогою УЗД орбіт на тлі лікування глюкокортикоїдами можна пояснити тим, що при УЗД ми можемо виміряти лінійні (передньо-задні) розміри ока, але не маємо можливості оцінити, безпосередньо, об'єм РБК. Тому було проведено МРТ орбіт у хворих різних груп, при якій досліджували розміри м'язів через 6 та 12 місяців після лікування за різними схемами ГК-терапії (табл. 8.3.5).

Оскільки ми не мали результатів МРТ орбіт здорових осіб, то порівняння проведено, спираючись на референтні значення. Відомо, що нормальна товщина м'язів, виміряна за допомогою МРТ складає: зовнішній прямий м'яз – 2,6-4,8 мм, внутрішній прямий м'яз – 3,2-4,9 мм, нижній прямий м'яз – 3,0-6,0 мм, верхній прямий м'яз – 3,1-5,6 мм [425].

Отримані результати лікування таблетованими препаратами преднізолону (група 1) вказують на те, що зменшення набряку прямих м'язів орбіт відбулось частково. Так, при контролі через 6 і 12 місяців після лікування вірогідне зменшення набряку спостерігали тільки у внутрішньому та зовнішньому, а також нижньому м'язах правого ока та у верхньому прямому м'язі лівого ока ($p < 0,05$) (табл. 8.3.5).

В групі 2 отримані результати, які представлені в табл. 8.3.6. Результати представлені в таблиці демонструють зменшення набряку в усіх прямих м'язах як правого, так і лівого ока. Вірогідне зменшення розмірів останніх ($p < 0,05$) зафіксовано вже через 6 місяців після лікування і ця тенденція зберігалась при контролі через 12 місяців. Таким чином, лікування методом пульс-терапії глюкокортикоїдами було результативнішим за результатами МРТ.

Таблиця 8.3.5

**Розміри прямих м'язів орбіти хворих групи 1 за результатами МРТ,
(M ± m)**

Розмір м'язів орбіти (n=12)	Термін дослідження			
	До лікування	6 міс.	12 міс.	p1; p2
Праве око				
ВнПМ	8,96 ± 0,99	5,94 ± 0,82	6,01 ± 0,53	p1<0,05; p2<0,05
ЗПМ	9,92± 0,19	6,14± 0,89	6,02± 0,92	p1<0,05; p2<0,05
ВПМ	9,82 ± 1,61	6,97 ± 1,14	6,91 ± 1,21	p1>0,05; p2>0,05
НПМ	9,87 ± 1,23	6,32 ± 1,03	6,47 ± 1,00	p1<0,05; p2<0,05
Ліве око				
ВнПМ	9,18 ± 1,05	6,13 ± 1,12	6,17 ± 1,02	p1>0,05; p2>0,05
ЗПМ	9,20 ± 1,11	6,35 ± 1,02	6,26 ± 0,99	p1>0,05; p2>0,05
ВПМ	11,02 ± 1,08	7,61 ± 1,03	7,91 ± 0,78	p1<0,05; p2<0,05
НПМ	10,00 ± 1,56	7,03 ± 1,16	7,14 ± 1,27	p1>0,05; p2>0,05

Примітки:

p1 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 6 місяців після;

p2 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 12 місяців після.

Таблиця 8.3.6

**Розміри прямих м'язів орбіти хворих групи 2 за результатами МРТ,
(M ± m)**

Розмір м'язів орбіти (n=10)	Термін дослідження			
	Перед лікуванням	6 міс.	12 міс.	p1; p2
1	2	3	4	5
Праве око				
ВнПМ	9,16 ± 1,01	5,03 ± 0,85	5,26 ± 0,71	p1<0,05; p2<0,05
ЗПМ	9,32 ± 0,41	5,35 ± 0,44	5,14 ± 0,87	p1<0,05; p2<0,05
ВПМ	9,85 ± 1,22	6,03 ± 1,14	6,17 ± 1,05	p1<0,05; p2<0,05
НПМ	9,77 ± 1,13	6,12 ± 1,03	6,01 ± 1,13	p1<0,05; p2<0,05

Продовження табл. 8.3.6

1	2	3	4	5
Ліве око				
ВнПМ	9,18 ± 1,05	4,96 ± 0,77	5,16 ± 1,07	p1<0,05; p2<0,05
ЗПМ	9,20 ± 1,11	5,84 ± 0,69	5,98 ± 0,73	p1<0,05; p2<0,05
ВПМ	10,42 ± 1,38	6,07 ± 1,14	6,25 ± 1,02	p1<0,05; p2<0,05
НПМ	10,29 ± 1,56	6,12 ± 1,03	6,09 ± 0,92	p1<0,05; p2<0,05

Примітки:

p1 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 6 місяців після;

p2 – вірогідність між показниками до лікування і через 12 місяців після.

Результати комбінованого лікування в групі 3 (пульс-терапія глюкокортикоїдами в поєднанні з препаратами вітаміну D) представлена в табл. 8.3.7. Як видно з представленої таблиці вірогідне зменшення всіх прямих м'язів орбіт зафіксовано вже через 6 місяців після лікування, через 12 місяців ця тенденція зберігалась. Таким чином, результати комбінованого лікування були аналогічними до результатів, отриманих у групі 2.

При порівнянні результатів лікування в групах 2 і 3 з'ясовано, що при контролі через 6 місяців після лікування розміри ВнПМ ПО в групі 2 склали 5,03 ± 0,85 мм проти 4,99 ± 0,76 мм в групі 3 (p>0,05), ЗПМ ПО в групі 2 – 5,35 ± 0,44 мм проти 5,12 ± 0,81 мм в 3-й групі (p>0,05), ВПМ ПО в групі 2 – 6,03 ± 1,14 мм проти 6,11 ± 0,94 мм у 3 групі (p>0,05), НПМ ПО в групі 2 – 6,12 ± 1,03 мм проти 6,01 ± 1,01 мм у групі 3 (p>0,05). Порівняння розмірів прямих м'язів лівого ока через 6 місяців після лікування в групах 2 і 3 дозволило отримати аналогічні результати. Так, в 2 групі розміри ВнПМ ЛО склали 4,96 ± 0,77 мм проти 5,01 ± 0,97 мм в 3 групі (p>0,05), ЗПМ ЛО 2-ї групи – 5,84 ± 0,69 мм проти 5,95 ± 0,98 мм 3-ї групи

($p > 0,05$), ВПМ ЛО 2 групи – $6,07 \pm 1,14$ мм проти $6,11 \pm 1,02$ мм 3 групи ($p > 0,05$), НПМ ЛО – $6,12 \pm 1,03$ мм 2 групи проти $6,04 \pm 0,97$ мм 3 групи ($p > 0,05$). Таким чином, за даними МРТ орбіт, не відзначено вірогідної різниці в розмірах прямих м'язів обох очей між групами 2 і 3 через 6 місяців після лікування.

Таблиця 8.3.7

**Розміри прямих м'язів орбіти хворих групи 3
за результатами МРТ, (М ± m)**

Групи хворих/розмір РБК (мм)	Термін дослідження			
	Перед лікуванням	6 міс.	12 міс.	p1; p2
Праве око				
ВнПМ	$9,31 \pm 0,72$	$4,99 \pm 0,76$	$5,01 \pm 0,79$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
ЗПМ	$9,42 \pm 0,98$	$5,12 \pm 0,81$	$5,00 \pm 0,91$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
ВПМ	$9,72 \pm 1,17$	$6,11 \pm 0,94$	$5,82 \pm 0,85$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
НПМ	$9,69 \pm 1,25$	$6,01 \pm 1,01$	$5,76 \pm 1,02$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
Ліве око				
ВнПМ	$9,44 \pm 1,11$	$5,01 \pm 0,97$	$5,24 \pm 1,19$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
ЗПМ	$9,69 \pm 1,75$	$5,95 \pm 0,98$	$5,32 \pm 0,87$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
ВПМ	$9,97 \pm 1,26$	$6,11 \pm 1,02$	$6,01 \pm 1,12$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$
НПМ	$10,14 \pm 1,21$	$6,04 \pm 0,97$	$5,96 \pm 0,76$	$p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$

Примітки:

p1 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 6 місяців після;

p2 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 12 місяців після.

Результати комбінованого лікування в групі 4 (тиреоїдектомія + пульс-терапія глюкокортикоїдами) представлена в табл. 8.3.8. Як видно з представленої таблиці вірогідне зменшення всіх прямих м'язів орбіт

зафіксовано вже через 6 місяців після лікування, через 12 місяців ця тенденція зберігалась, як і в інших групах (група 2 і група 3).

Таблиця 8.3.8

**Розміри прямих м'язів орбіти хворих групи 4 за результатами МРТ,
(M ± m)**

Групи хворих/розмір РБК (мм)	Термін дослідження			
	Перед лікуванням	6 міс.	12 міс.	p1; p2
Праве око				
ВнПМ	9,98 ± 0,93	4,83 ± 0,75	4,41 ± 0,99	p1<0,05; p2<0,05
ЗПМ	9,82 ± 0,98	4,92 ± 0,99	4,99 ± 0,78	p1<0,05; p2<0,05
ВПМ	10,12 ± 1,05	5,81 ± 0,51	4,98 ± 0,95	p1<0,05; p2<0,05
НПМ	10,06 ± 1,14	5,76 ± 0,91	5,16 ± 0,79	p1<0,05; p2<0,05
Ліве око				
ВнПМ	9,94 ± 1,09	4,91 ± 0,71	4,94 ± 1,01	p1<0,05; p2<0,05
ЗПМ	10,19 ± 1,32	4,98 ± 0,81	4,72 ± 0,97	p1<0,05; p2<0,05
ВПМ	10,17 ± 1,06	5,63 ± 0,82	5,66 ± 1,02	p1<0,05; p2<0,05
НПМ	10,14 ± 0,83	5,44 ± 0,77	5,87 ± 0,73	p1<0,05; p2<0,05

Примітки: p1 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 6 місяців після;

p2 – вірогідність між показниками перед лікуванням і через 12 місяців після.

При порівнянні результатів лікування в групах 2 і 4 з'ясовано, що при контролі через 6 місяців після лікування розміри ВнПМ ПО в групі 2 склали 5,03 ± 0,85 мм проти 4,83 ± 0,75 мм в групі 4 (p>0,05), ЗПМ ПО в групі 2 – 5,35 ± 0,44 мм проти 4,92 ± 0,99 мм в 4-й групі (p>0,05), ВПМ ПО в групі 2 – 6,03 ± 1,14 мм проти 5,81 ± 0,51 мм в 4-й групі (p>0,05), НПМ ПО в

групі 2 – $6,12 \pm 1,03$ мм проти $5,76 \pm 0,91$ мм в групі 4 ($p > 0,05$). Порівняння розмірів прямих м'язів лівого ока через 6 місяців після лікування в групах 2 і 4 дозволило отримати аналогічні результати. Так, в 2 групі розміри ВНПМ ЛО складали $4,96 \pm 0,77$ мм проти $4,91 \pm 0,71$ мм в 4 групі ($p > 0,05$), ЗПМ ЛО 2 групи – $5,84 \pm 0,69$ мм проти $4,98 \pm 0,81$ мм в 4 групі ($p > 0,05$), ВПМ ЛО 2 групи – $6,07 \pm 1,14$ мм проти $5,63 \pm 0,82$ мм 4 групи ($p > 0,05$), НПМ ЛО – $6,12 \pm 1,03$ 2 групи мм проти $5,44 \pm 0,77$ мм 4 групи ($p > 0,05$). Таким чином, за даними МРТ орбіт, також не відмічено вірогідної різниці в розмірах прямих м'язів обох очей між групами 2 і 4 через 6 місяців після лікування. Підсумовуючи отримані результати лікування, можна стверджувати, що за даними МРТ прямих м'язів орбіт, ефективність лікування проявлялась у зменшенні набряку прямих м'язів орбіт обох очей при відсутності вірогідної різниці між групами.

Надалі, було проаналізовано динаміку рівнів АТ рТТГ в кожній із чотирьох груп хворих та проведено порівняльний аналіз ефективності лікування за цим показником. Результати представлені в табл. 8.3.9.

Як видно з представленої таблиці, в групах 1, 2, 3 вірогідне ($p < 0,05$) зменшення рівнів АТ рТТГ спостерігали вже через 6 місяців після лікування і надалі їхній рівень стабілізувався – вірогідної різниці між рівнями АТ рТТГ через 6 і 12 місяців після лікування не виявлено. Так, в групі 1 через 6 місяців після лікування рівень АТ рТТГ був $5,84 \pm 1,50$ МО/л, а через 12 місяців – $5,97 \pm 1,71$ МО/л ($p > 0,05$), в групі 2 через 6 місяців – $7,31 \pm 0,98$ МО/л, а через 12 місяців – $5,49 \pm 1,27$ МО/л ($p > 0,05$), в групі 3 через 6 місяців – $7,01 \pm 1,95$ МО/л, а через 12 місяців – $6,17 \pm 1,18$ МО/л ($p > 0,05$).

В групі 4 вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня АТ рТТГ зафіксовано вже через 6 місяців після лікування і ця тенденція зберігалась і надалі: при контролі через 12 місяців рівень АТ рТТГ в цій групі вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від показника перед лікуванням ($2,41 \pm 0,81$ МО/л через 12 міс. проти $17,96 \pm 2,96$ МО/л – перед лікуванням) і від показника через 6 місяців

після лікування ($2,41 \pm 0,81$ МО/л через 12 міс. проти $8,72 \pm 2,14$ МО/л – через 6 міс.). Таким чином, аналіз динаміки рівнів АТ рТТГ засвідчив кращі результати лікування у хворих 4 групи.

Таблиця 8.3.9

Рівень АТ рТТГ в різні строки після лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії, ($M \pm m$)

Термін	Рівень АТ рТТГ (МО/л)			
	Група 1 n = 15	Група 2 n = 58	Група 3 n = 32	Група 4 n = 40
перед лікуванням	$10,92 \pm 1,63$	$11,77 \pm 2,84$	$12,84 \pm 2,55$	$17,96 \pm 2,96$
6 міс	$5,84 \pm 1,50$	$7,31 \pm 0,98$	$7,01 \pm 1,95$	$8,72 \pm 2,14$
12 міс	$5,97 \pm 1,71$	$5,49 \pm 1,27$	$6,17 \pm 1,18$	$2,41 \pm 0,81$
p1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
p2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
p3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітки:

p1 – вірогідність порівняння результатів перед лікування і через 6 міс. після;

p2 – вірогідність порівняння результатів перед лікуванням і через 12 міс. після;

p3 – вірогідність порівняння результатів через 6 і 12 міс.

При порівнянні значень АТ рТТГ (табл. 8.3.9) між групами з'ясовано, що при контролі через 6 місяців після лікування рівень АТ рТТГ у групах 1, 2, 3 вірогідно не відрізнявся, а в групі 4 він був вірогідно вищим, ніж в інших групах (як і перед лікуванням). Через 12 місяців після лікування рівень АТ рТТГ був вірогідно ($p < 0,05$) меншим за показники інших груп і складав $2,41 \pm 0,81$ МО/л.

Клінічний приклад. Хвора К., 70 років. Поступила у відділення загальної ендокринної патології зі скаргами на екзофтальм, біль в очах, світлобоязнь, двоїння в очах, незмикання повік.

Анамнез. На хворобу Грейвса страждає протягом 8 років. Періодично приймала антитиреоїдні препарати (метимазол), при відміні яких спостерігались рецидиви захворювання. Тиреоїд-асоційована орбітопатія розвинулась через 2 роки після дебюту ХГ, коли вперше з'явилися набряки орбіт, екзофтальм. В подальшому, приєдналися світлобоязнь, сльозотеча, біль та двоїння в очах. Лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії здійснювали періодично препаратами місцевої дії.

Результати обстеження пацієнтки.

Результати лабораторного/гормонального досліджень пацієнтки при поступленні до відділення. Загальний аналіз крові:

ТТГ – 0,19 мОд/л, АТ рТТГ – 28,10 МО/л, ПТГ – 140 пг/мл, 25(ОН)D – 15,6 нмоль/л, Са іонізований – 1,19 нмоль/л.

УЗД ЩЗ: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох часток. Додаткові утворення в тканині ЩЗ не визначаються. Ехогенність залози нерівномірно знижена. Ехоструктура залози неоднорідна за рахунок чередування гіпо- та гіперехогенних ділянок. Васкуляризація ЩЗ посилена. Візуалізуються лімфовузли в областях: правій підщелепній, верхньояремній, лівій підщелепній, верхньояремній – поперечними розмірами 3-5 мм, множинні. Описані лімфовузли ймовірно запального генезу.

Сумарний об'єм ЩЗ за методом Brunp (см. куб.): 20,47 см³. Права частка – 10,36 см³; ліва частка – 10,11 см³.

Офтальмологічне обстеження:

Vis OD = 0,3 н/к

Vis OS = 0,1н/к

ВОТ OD= 17 мм рт. ст.

ВОТ OS= 19 мм рт. ст.

EOOD= 26 мм
 EOOS=24 мм

Хвора скаржиться на слезотечу, світлобоязнь, на різі, печію в очах, відчуття стороннього тіла, «піску» в очах, тиск на очі, болі в очних яблуках.

Рух очних яблук обмежений в усіх напрямках.

Грефе – відставання верхньої повіки від краю рогівки при русі очного яблука вниз. +

Кохера – відставання руху очного яблука від такої верхньої повіки при погляді вгору, в зв'язку з чим спостерігається ділянка склери між верхньою повікою та райдужкою. +

Краузе – посилений блиск очей. +

Дальрімпля – широке розкриття очних щілин – «здивований погляд». +

Розенбаха – дрібне та швидке тремтіння опущених або злегка зімкнутих повік. +

Штельвага – рідкісні та неповні мигальні рухи в поєднанні з ретракцією верхньої повіки. +

Мебіуса – порушення конвергенції. +

Повіки набряклі. Визначається гіперемія, набряк кон'юнктиви, ін'єкція судин склер.

Рогівка OU: Ознаки дегенерації епітелію, зниження рогівкових рефлексів.

Кришталік: OD – інтраокулярна лінза, задня капсула кришталіка – мутна частково, OS – повне помутніння кришталіка.

Очне дно: OD під флером – ДЗН блідо-рожевий, межі розмиті, артерії та вени звужені, звивисті.

OS – очне дно не офтальмоскопується.

Заключення офтальмолога: Тиреоїд-асоційована орбітопатія, загрожує втратою зору, активна фаза OU. Кератопатія OU. Артифакія OD. Вторинна катаракта OD. Зріла катаракта OS.

Рекомендації офтальмолога:

1. Пульс терапія: ГК в/в 750 мг/добу повільно, № 5.
2. Корнерогель (декспантенол) очний гель. Закладати за нижню повіку 3 рази на добу в обоє очей.
3. Окомістин по 1 краплі 4 рази на день.
4. Тіотриазолін 1 % очні краплі по 1 краплі 4 рази на день.
5. Вітамін D 4000 МО – 1 раз на добу протягом 2 міс.

Заключний діагноз: Хвороба Грейвса. Тиреотоксикоз важка форма, стадія медикаментозної субкомпенсації. Автоімунна орбітопатія, важка форма, активна стадія. Вторинний гіперпаратиреоз на тлі дефіциту вітаміну D.

Наводимо результати комбінованого лікування хворої К., якій виконано хірургічне лікування (тиреоїдектомія) в поєднанні з пульс-терапією метилпреднізолоном. Було здійснено 5 в/в крапельних інфузій по 750 мг метилпреднізолону (з перервою у 5 діб між інфузіями). Для попередження негативних побічних ефектів призначали препарати калію, гепатопротектори та седативні препарати. На рис. 8.3.1 і 8.3.2 наведено стан очей пацієнтки К. перед та після комбінованого лікування.



Рисунок 8.3.1. Стан очей хворої К. до лікування.



Рисунок 8.3.2. Стан очей хворої К. після лікування

Узагальнюючи отримані дані можна підсумувати, що за даними зниження АТ рТТГ найкращі результати отримані у хворих, яким виконували тиреоїдектомію в поєднанні з пульс-терапією ГК.

Висновки до розділу:

1. В найбільшому відсотку випадків (67,97 %) діагноз ТАО був встановлений одночасно с діагнозом ХГ, в 14,18 % випадків – протягом року після виявлення ХГ, через 2 роки і більше – у 13,94 % випадків.

2. В усіх вікових групах хворих, окрім 76-90 років, чисельно переважали пацієнти з III (a, b, c) стадією за NOSPECS. Так, серед хворих, віком 18-25 років частка таких хворих становила 83,33 %, 26-44 роки – 62,87 %, 45-60 років – 61,09 %, 61-75 років – 52,32 %. Частка таких хворих в групі пацієнтів, віком 76-90 років, становила 37,5 %. Тяжчу стадію – IV (a, b, c) – не спостерігали взагалі у молодих пацієнтів, віком 18-25 років, частка таких хворих у віковій групі 26-44 роки становила 14,39 %, в групі 45-60 років – 14,46 %, в групі 61-75 років – 40,69 %, в групі 76-90 років – 50 %. V стадію АО зафіксовано всього у двох хворих, віком 45-60 років. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що з віком наростає тяжкість клінічних проявів ТАО.

3. За результатами УЗД орбіт у пацієнтів з ХГ та ТАО, набряк РБК спостерігали у 49 % пацієнтів, фіброз – у 51 %, що співпадало з клінічною оцінкою ТАО.

УЗД орбіт було інформативним для оцінки стану ЖК РБП, виявлення в ньому фіброзу чи набряку у 100 % пацієнтів з ТАО. Товщина ПМ орбіти не була більшою за нормальні розміри ПМ за результатами УЗД і значно перевищувала норму при МРТ дослідженні ($p < 0,05$). За результатами даного фрагменту дослідження зроблено висновок, що УЗД орбіт при ТАО не є інформативним методом для визначення розмірів прямих м'язів орбіти, особливо при активній стадії ТАО, при якій доцільніше користуватися МРТ.

4. Після тиреоїдектомії поступово зменшується (аж до повної ліквідації) активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТ рТТГ. Рівень АТ рТТГ вірогідно ($p < 0,05$) зменшується вже через 6 місяців після тиреоїдектомії, надалі ця тенденція зберігається протягом 36 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТ рТТГ протягом року після тиреоїдектомії, спостерігали значне покращення клінічного перебігу ТАО у 14,3% пацієнтів. В цілому по групі, також зменшилась активність ТАО (за CAS), але не було виявлено вірогідних змін з боку розмірів екзофтальму, товщини хоріоретинального комплексу та ретробульбарної клітковини.

5. Порівняльний аналіз ефективності різних схем медикаментозного лікування ТАО (преднізолон – per os, пульс-терапія метилпреднізолоном, а також у поєднанні з препаратами вітаміну D, тиреоїдектомія + пульс-терапія метилпреднізолоном), який полягав у вивченні змін клінічного перебігу ТАО, УЗД/МРТ орбіт та оцінки рівнів АТ рТТГ в різні терміни після проведеного лікування, виявив найкращі результати лікування в групі хворих, яким була виконана тиреоїдектомія та пульс-терапія метилпреднізолоном.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2017; 22(2):108–114.
2. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією. Ендокринологія. 2020;25(1): 5 –10.
3. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шелковий ЄА, Федько ТВ. Ультразвукові характеристики орбіт у хворих з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2020;4:8–13.
4. Булдігіна ЮВ., Терехова ГМ., Страфун ЛС., Савосько П., Лисова ЗГ., Шляхтич СЛ. Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2022; 1(504):51-57.
5. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТВ, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, Шляхтич СЛ. Удосконалення лікування ендокринної офтальмопатії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2016: № 167.
6. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з офтальмопатією. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія.
7. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТА, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування ендокринної офтальмопатії. Патент України № 88757. 2014 березень 25.

8. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочко ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування автоімунної офтальмопатії глюкокортикоїдами в поєднанні з препаратами вітаміну Д. Патент України № 143015. 2020. липень 10.

РОЗДІЛ 9

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

9.1 Математична модель прогнозування розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії на тлі хвороби Грейвса

На сьогодні, медичне прогнозування є основою розвитку та вдосконалення профілактичної медицини, оскільки вони сприяють створенню та впровадженню в практичну діяльність ефективних алгоритмів діагностики та лікування завдяки урахуванню в математичних розрахунках складної системи взаємодії численних компонентів.

Особливу медичну і соціальну значимість у зв'язку з високим рівнем інвалідизації працездатних пацієнтів має прогнозування розвитку ТАО при хворобі Грейвса.

Розробка математичної моделі прогнозування розвитку ТАО дає можливість розрахувати з більшою або меншою мірою вірогідності у даного пацієнта розвиток ТАО, тим самим, дозволяючи розробити і забезпечити відповідні профілактичні заходи.

Таким чином, одним із завдань нашого дослідження було обґрунтувати підходи до прогнозування розвитку і прогресування ТАО при хворобі Грейвса, використовуючи метод регресійного аналізу та розробити відповідну математичну модель.

Для вирішення цього завдання було застосовано метод множинної логістичної регресії, який відноситься до багатовимірного статистичного аналізу. Логістична регресія є різновидністю множинної регресії, загальне призначення якої полягає в аналізі зв'язків між декількома незалежними змінними (так званими – предикторами) та залежною змінною. Бінарна

логістична регресія застосовується у випадках, коли залежна змінна є бінарною (може приймати тільки два значення). Іншими словами, за допомогою логістичної регресії з'являється можливість оцінити ймовірність того, що подія настане у конкретної особи (хворий/здоровий). У множинній лінійній регресії передбачається, що залежна змінна є лінійною функцією кількох незалежних змінних.

В результаті побудови множинної логістичної регресії можемо запропонувати формулу розрахунку індексу ймовірності розвитку (прогнозу) орбітопатії (Y) залежно від рівнів ТТГ, АТ рТТГ, 25(OH)D, Se:

$$Y = 0,152 \times \text{АТрТТГ} - 0,004 \times \text{D3} + 0,0023 \times \text{Селен} + 0,853 \times \text{ТТГ} - 1,01$$

Точність моделі становить 78 %. Належність до групи «без автоімунної орбітопатії» визначається моделлю з точністю до 64,3 %, а належність до групи «з автоімунною орбітопатією» – з точністю до 91,4 %, площа під кривою ROC (*receiver operating characteristic*) AUC = 0,849 з 95 % довірчим інтервалом (0,718-0,935), значення хи-квадрат = 15,9, p<0,01. Модель демонструє високу якість бінарної класифікації, AUC = 0,849, p<0,01 порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що свідчить про дуже хорошу оцінку ймовірності розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії залежно від рівня показників, що увійшли до моделі. Найінформативнішими в моделі виявились показники АТрТТГ і ТТГ, в той час як Se і 25(OH)D – менш інформативними.

Ймовірність розвитку автоімунної орбітопатії обчислюємо за допомогою формули логіт-перетворення (0 – низька вірогідність, 1 – висока вірогідність).

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

У застосованій формулі: P – ймовірність того, що подія відбудеться; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – залежна змінна регресії.

Приклад. Хвора М. Жінка з діагнозом: Хвороба Грейвса. Дифузний зоб І ступеня. Тиреотоксикоз середньої важкості в стадії медикаментозної компенсації. Дефіцит вітаміну D. Селенодефіцит.

Результати лабораторних досліджень хворої М: АТ рТТГ – 11,4 МО/л, 25(ОН)D – 30,00 нмоль/л, Se сироватки – 14,50 мкг/л, ТТГ – 2,40 мОд/л. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y – розраховуємо індекс теоретичної ймовірності розвитку (прогнозу) орбітопатії (Y) в залежності від рівня гормонів (ТТГ), АТ рТТГ, 25(ОН)D3, Se. Підставляємо значення показників у формулу регресії, отримуємо Y = 2,69. За формулою логіт-перетворення розраховуємо ймовірність орбітопатії p = 0,94. Таким чином, можемо зробити висновок про те, що у хворої ймовірність розвитку АО становить 94 %.

Для оцінки прогностичного значення кожного показника, що увійшов у модель, було проведено ROC-аналіз.

Прогнозований ризик АО за хвороби Грейвса оцінюють таким чином: Y = 0,1-0,3 – ризик низький, Y = 0,4-0,6 – ризик середній, Y = 0,7-1,0 – ризик високий. Що ближче крива до верхнього лівого кута, то вища передбачувальна здатність моделі. Для ідеального класифікатора графік ROC-кривої проходить через верхній лівий кут, де частка позитивних випадків становить 100 % або 1.0 (ідеальна чутливість), а частка хибно позитивних прикладів дорівнює нулю. Навпаки, що менше вигин кривої і чим ближче вона розташована до діагональної прямої, то менш ефективна модель. Діагональна лінія відповідає «некорисному» класифікатору, тобто,

повної нерозпізнаності двох класів. Оцінка площі під кривою змінюється від 0 до 1.0. Оскільки модель завжди характеризується кривою, розташованою вище позитивної діагоналі, то зазвичай говорять про зміни від 0.5 («некорисний» класифікатор) до 1.0 («ідеальна» модель). Чисельний показник площі під кривою називається AUC (Area UnderCurve). З великими припущеннями можна вважати, що чим більший показник AUC, тим кращу прогностичну силу має модель. У літературі наводиться наступна експертна шкала для значень AUC, за якою можна судити про якість моделі:

Інтервал AUC	Якість моделі
0.9-1.0	Відмінне
0.8-0.9	Дуже добре
0.7-0.8	Хороше
0.6-0.7	Середнє
0.5-0.6	Незадовільне

Ідеальна модель має 100 % чутливість і специфічність. Однак на практиці досягти цього неможливо.

Найбільшу значущість у розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику автоімунної орбітопатії має показник ТТГ ($z = 2,98$; $p < 0,003$) (рис. 9.1.1 та 9.1.2). ROC-аналіз достовірності впливу показника ТТГ на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса представлено на рис. 9.1.1. Проаналізовано 115 пацієнтів. В групу 1 (є ТАО), увійшли 61 (53 %) пацієнт, в групу 0 (немає ТАО) – 54 (47 %) пацієнти. Площа під кривою (AUC) = 0,653; $z = 2,98$; $p = 0,003$, що говорить про високе прогностичне значення цього показника для визначення наявності ТАО.

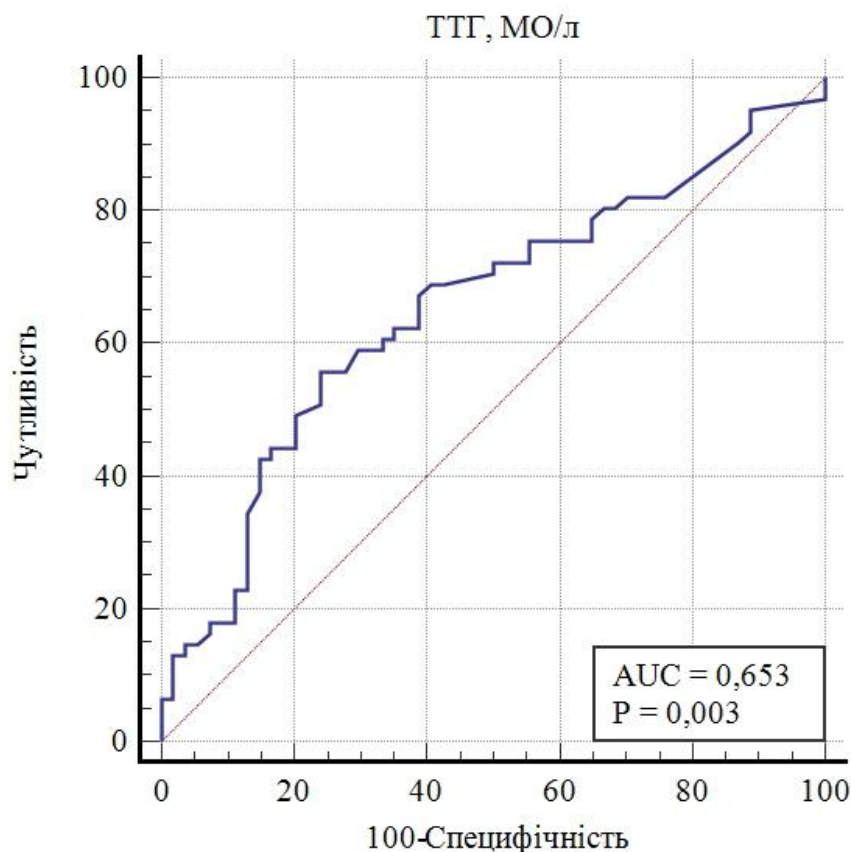


Рисунок 9.1.1. ROC-аналіз достовірності впливу показника ТТГ на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса.

Поріг відсікання потрібен для того, щоб застосовувати модель на практиці: відносити нові приклади до одного з двох класів. Для показника ТТГ поріг відсікання $> 0,39$, це означає, що пацієнти зі значенням показника ТТГ $0,39$ МО/л і більше відносяться до групи з кодом 1 (є ТАО), а пацієнти зі значенням показника ТТГ менше $0,39$ МО/л – до групи з кодом 0 (немає ТАО). Чутливість = $55,7\%$ і означає, що у $55,7\%$ пацієнтів, в яких є ТАО, діагностичний тест буде позитивним, отже, з точністю $55,7\%$ можемо визначити потенційних хворих, використовуючи показник ТТГ; специфічність = $75,9\%$, тобто, у $75,9\%$ пацієнтів, які відносяться до групи з кодом 0, результати тесту негативні, таким чином, точність визначення відсутності ТАО, використовуючи показник ТТГ, висока й дорівнює $75,9\%$.

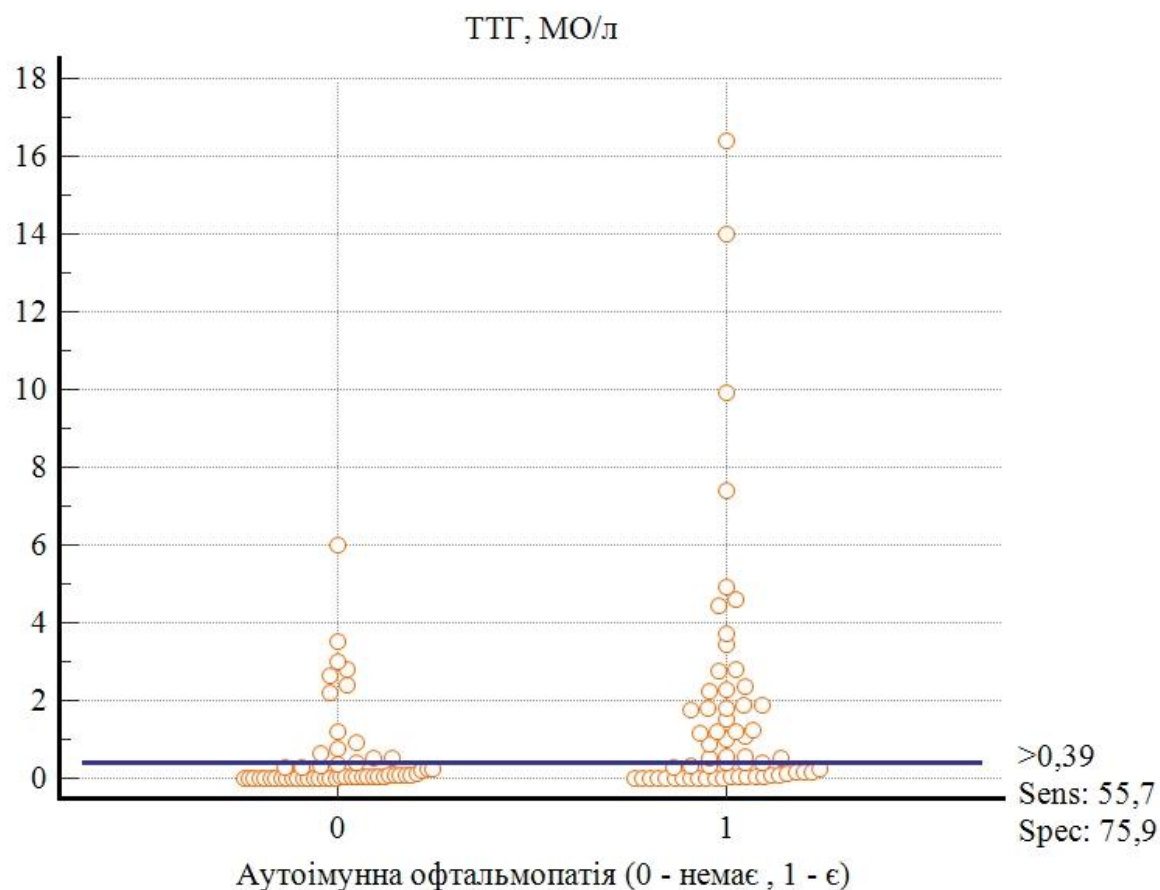


Рисунок 9.1.2. Поріг відсікання показника ТТГ, чутливість і специфічність моделі розрахунку прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса.

Інші показники, що увійшли до моделі, не несуть самостійного прогностичного значення для прогнозування ризику тиреоїд-асоційованої орбітопатії (рис. 9.1.3-9.1.5).

ROC-аналіз вірогідності впливу показника АТ рТТГ на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса представлено на рис. 9.1.3.

Проаналізовано 189 пацієнтів. В групу 1 (є ТАО), увійшло 120 (63,5 %) пацієнтів, в групу 0 (немає ТАО), – 69 (36,5 %) пацієнтів. Площа під кривою (AUC) = 0,546; $z = 1,06$; $p = 0,291$, що вказує на недостатнє прогностичне значення цього показника для визначення наявності ТАО.

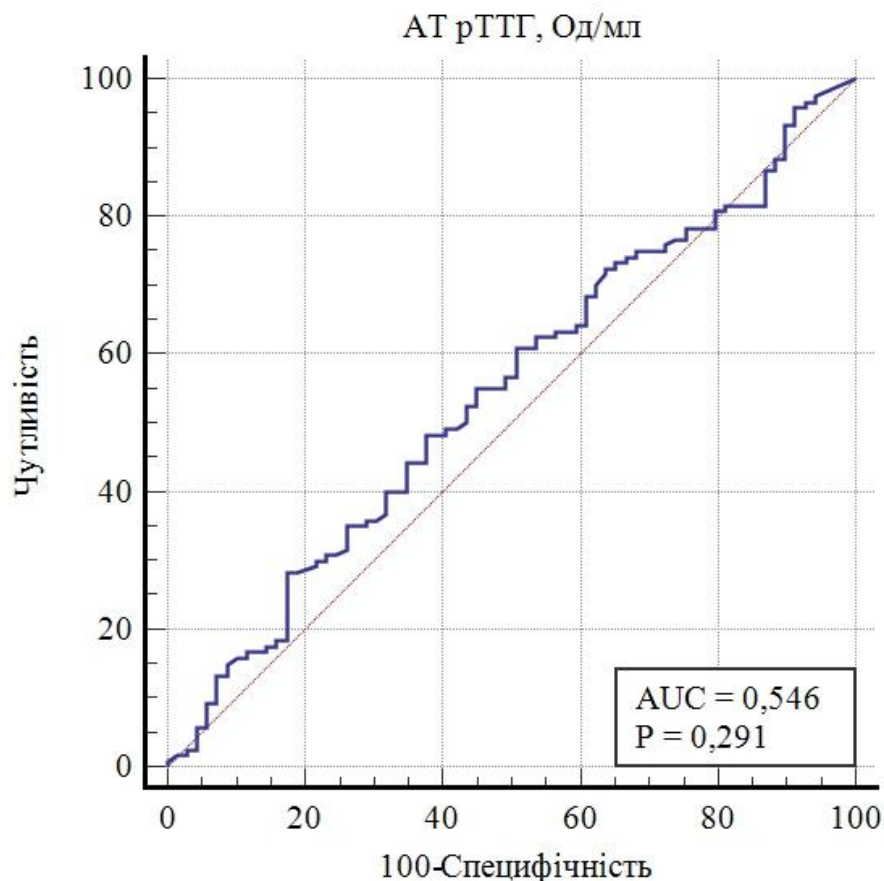


Рисунок 9.1.3. ROC-аналіз достовірності впливу показника АТ рТТГ на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса.

Поріг відсікання показника АТ рТТГ, його чутливість і специфічність у моделі розрахунку прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса представлено на рис. 9.1.4. Поріг відсікання < 15,5 Од/мл, отже, пацієнти, в яких значення показника АТ рТТГ не перевищує рівень 15,5 Од/мл слід відносити до групи з наявною ТАО Чутливість = 28,33 %, це означає, що у 28,33 % пацієнтів, в яких є ТАО, діагностичний тест буде позитивний, отже, з точністю 28,3 % можемо визначити потенційних хворих, використовуючи показник АТ рТТГ; специфічність = 82,6 %, тобто, у 82,6 % пацієнтів, які відносяться до групи з кодом 0, результати тесту негативні, таким чином, точність визначення відсутності ТАО, використовуючи показник АТ рТТГ, висока і дорівнює 82,6 %.

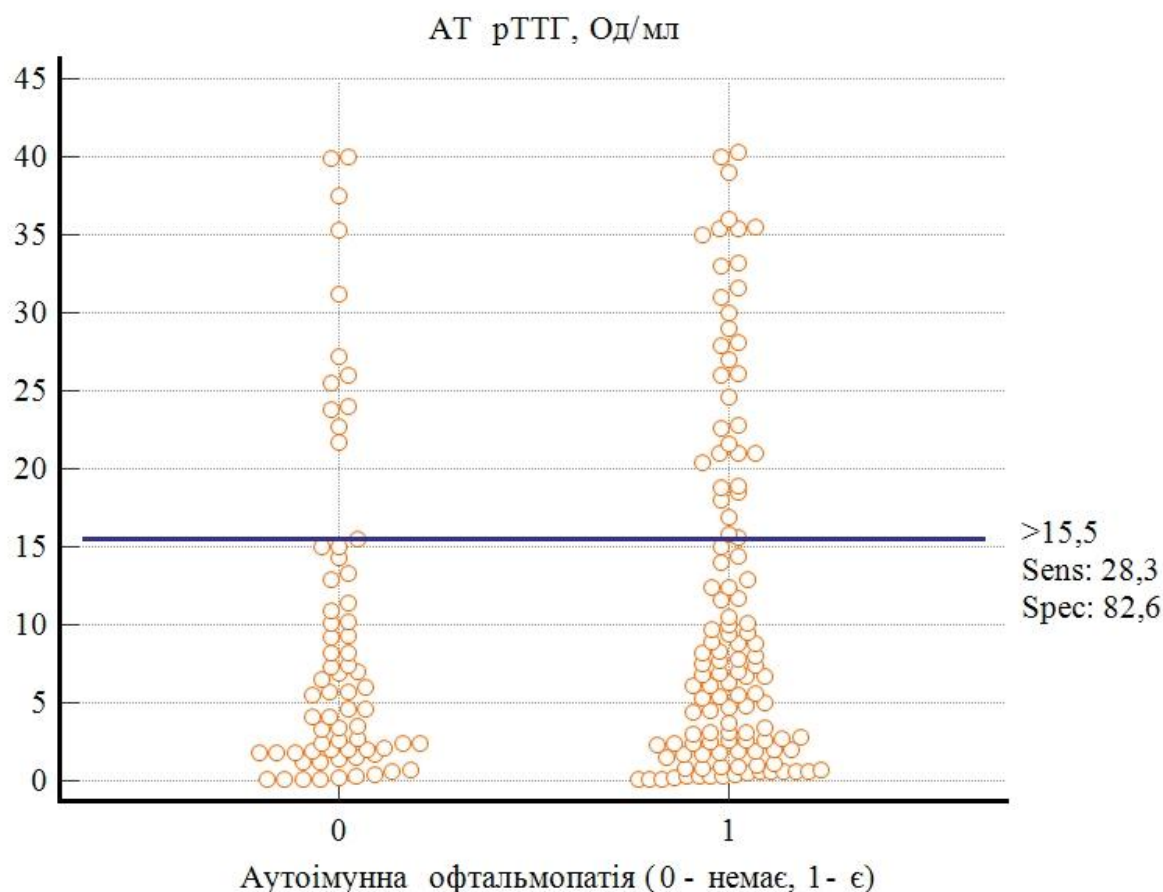


Рисунок 9.1.4. Поріг відсікання показнику АТ рТТГ, чутливість і специфічність моделі розрахунку прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса.

ROC-аналіз достовірності впливу показника 25(OH)D на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса представлено на рис. 9.1.5. Проаналізовано 176 пацієнтів. В групу 1 (є ТАО), увійшло 114 (64,8 %) пацієнтів, в групу 0 (немає ТАО) – 62 (35,2 %) пацієнтів. Площа під кривою (AUC) = 0,569; $z = 1,56$; $p = 0,118$, що говорить про недостатнє прогностичне значення цього показника для визначення наявності ТАО.

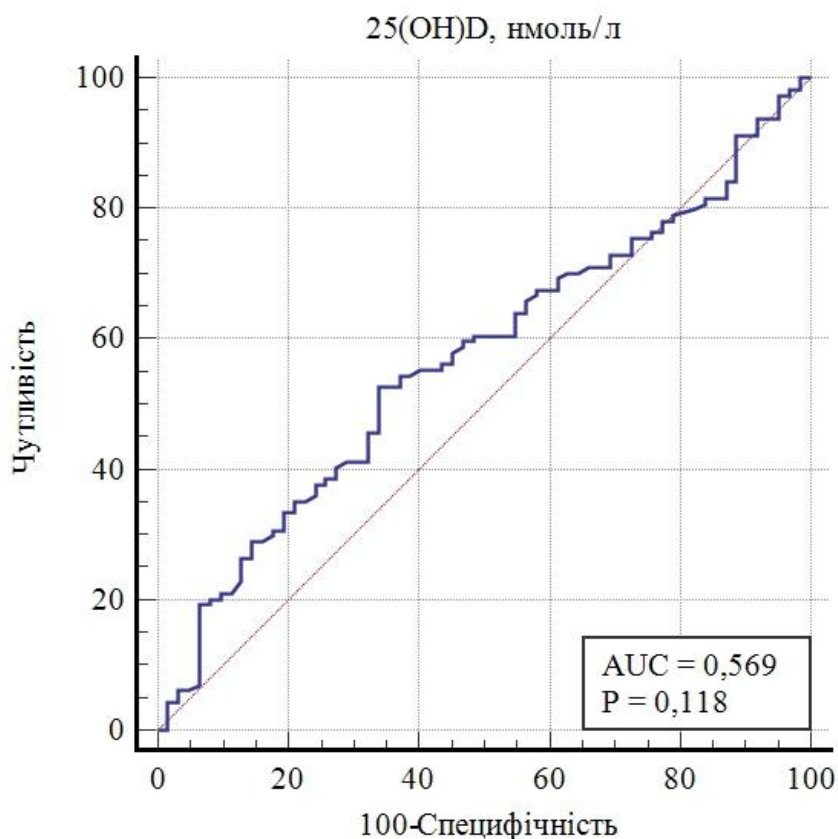


Рисунок 9.1.5. ROC-аналіз достовірності впливу показника 25(OH)D на точність прогнозування розвитку ТАО за хвороби Грейвса.

Поріг відсікання показника 25(OH)D, його чутливість і специфічність у моделі розрахунку прогнозування розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії при хворобі Грейвса представлено на рис. 9.1.5. Поріг відсікання $\leq 36,8$ нмоль/л, отже, пацієнти, в яких значення показника 25(OH)D не перевищує рівень 36,9 нмоль/л слід відносити до групи з наявною ТАО. Чутливість = 52,6 %, це означає, що у 52,6 % пацієнтів, в яких є тиреоїд-асоційована орбітопатія, діагностичний тест буде позитивний, отже, з точністю 52,6% можемо визначати потенційних хворих, використовуючи показник 25(OH)D; специфічність = 98,4 %, тобто, у 98,4 % пацієнтів, які відносяться до групи з кодом 0, результати тесту негативні, таким чином, точність визначення відсутності ТАО, використовуючи показник 25(OH)D, висока і дорівнює 98,4 %.

9.2 Оптимізація алгоритму лікування хвороби Грейвса та тиреоїд-асоційованої орбітопатії

На підставі вивчення ультразвукових, цитологічних та гістологічних характеристик вузлових утворень при ХГ, змін рівнів АТ рТТГ в процесі медикаментозного та хірургічного лікування ХГ, кореляцій рівнів Se й вітаміну D з рівнями антитиреоїдних антитіл, були розроблені та оптимізовані алгоритми діагностичних і лікувальних підходів ХГ.

У результаті нашого дослідження з'ясовано, що існують певні проблеми передопераційної діагностики вузлових новоутворень при ХГ, оскільки за результатами УЗД із 195 пацієнтів показання до проведення ТАПБ мали лише 42,05 %, оскільки у 26,67 % випадків у хворих не виявлялись ВУ, а в 31,28 % ВУ не мали УЗ-ознак малігнізації. Таким чином при виявленні вузлових новоутворень у пацієнтів з ХГ необхідним є проведення ТАПБ навіть тих вузлових новоутворень, які не мають типових ультразвукових ознак малігнізації.

Цитологічне дослідження підтвердило наявність карциноми тільки у 28 із 82 пацієнтів, тобто в 34,15 % від загальної кількості проведених ТАПБ.

Оскільки цитологічні характеристики епітелію практично не відрізняються у високодиференційованих ПК і фолікулярних карцином та аденом, цитологічне заключення буде мати вигляд, як «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III), що ми й спостерігаємо в даному дослідженні. Крім того, в випадках наявності мікрокарцином, злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктатів при проведенні ТАПБ. Складність цитологічної діагностики ВУ ЩЗ при ХГ можна частково подолати проведенням більшої кількості пункцій різних ділянок вузла, та, більшої кількості вузлів, навіть тих, які не мають підозрілих ехографічних характеристик.

На основі отриманих результатів і їхнього аналізу було розроблено новий алгоритм передопераційної (ультразвукової та цитологічної) діагностики вузлових новоутворень при ХГ, який наведено на рис. 9.2.1.

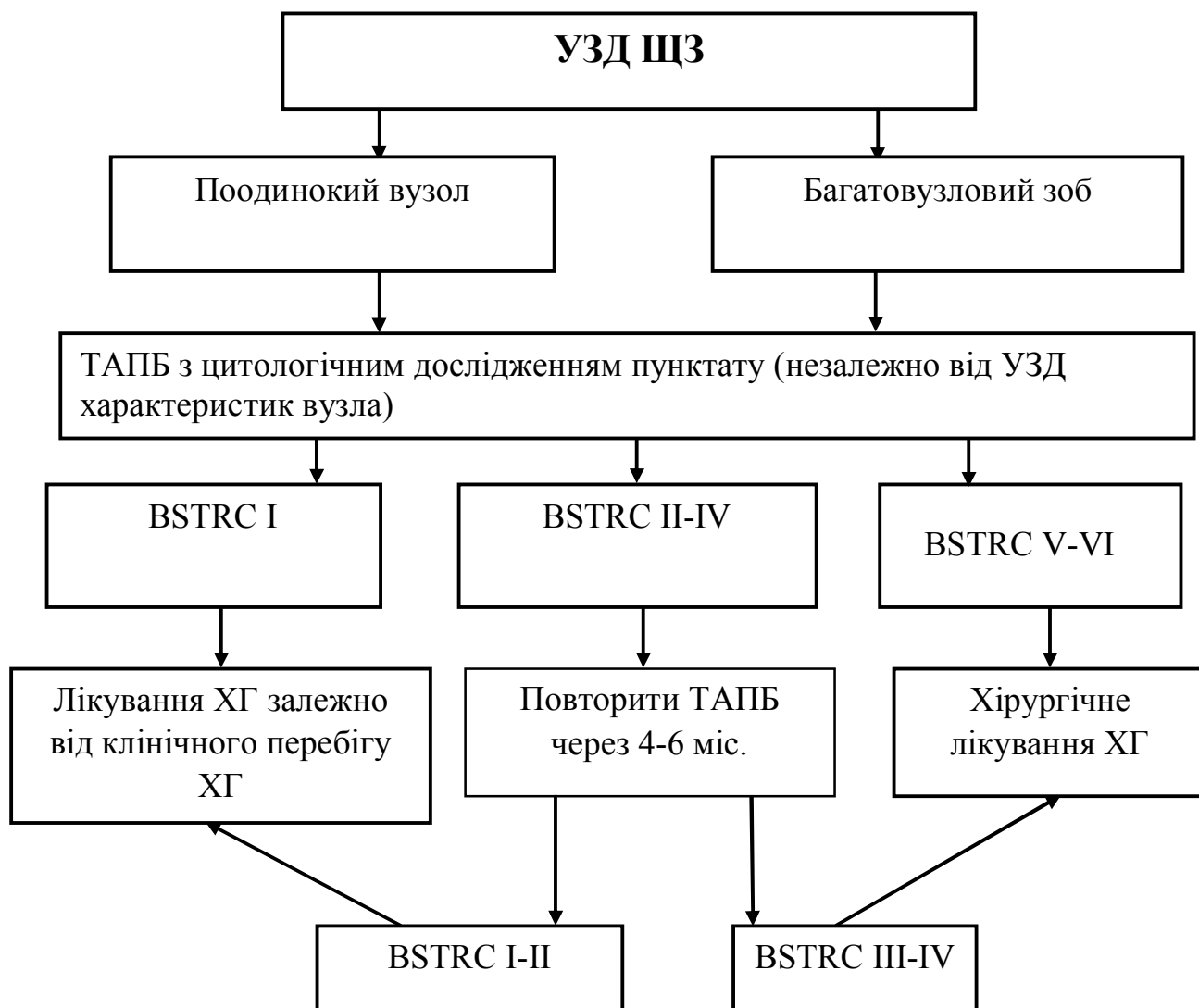


Рисунок 9.2.1. Алгоритм ультразвукової та цитологічної діагностики вузлових утворень при хворобі Грейвса.

Алгоритм передбачає проведення ТАПБ при всіх вузлових утвореннях за ХГ, навіть якщо вони не мають ехографічних ознак малігнізації. При результатах категорії BSTRC I рекомендовано продовжувати лікування ХГ згідно із запланованим раніше; при результатах категорії BSTRC II-IV рекомендовано повторити ТАПБ через 4-6 міс. Якщо повторно отримано результати BSTRC I-II – медикаментозне лікування можна продовжувати, а

при результаті BSTRC III-IV – необхідне хірургічне лікування ХГ через високий ризик РЩЗ. За результатів ТАПБ, які відповідають категорії BSTRC V-VI одразу рекомендується хірургічне лікування, як і у випадках відсутності ХГ.

Дослідження антитиреоїдних антитіл дозволило з'ясувати, що рівні АТ рТТГ при ХГ, були значно підвищеними перед лікуванням в обох групах і вірогідно зменшувались ($p < 0,05$) тільки через 6 міс. після початку безперервної антитиреоїдної терапії. При контролі через 12 місяців, рівні АТ рТТГ були вірогідно меншими ($p < 0,05$), ніж на початку лікування, але не досягали референтних лабораторних значень. Описані зміни відбувались у пацієнтів з ХГ незалежно від тривалості захворювання (див. підрозділ 4.3). Таким чином, перший контроль рівня АТ рТТГ доцільно проводити не раніше, ніж через 6 місяців після початку лікування. Виходячи з того, що через 12 міс. після антитиреоїдної терапії припиняється подальше зменшення рівнів АТ рТТГ, то в цей термін є можливість зробити прогнозування подальшого перебігу захворювання. Результати вивчення рівнів АТ рТТГ у хворих з рецидивами захворювання при антитиреоїдній терапії засвідчили, що у хворих з рецидивами тиреотоксикозу рівні АТ рТТГ були вірогідно вищими як на початку лікування, так і при контролі через 6 місяців ($24,27 \pm 2,86$ МО/л; $17,22 \pm 3,37$ МО/л, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів без рецидивуючого перебігу ($12,28 \pm 3,57$ МО/л; $4,13 \pm 1,05$ МО/л, $p < 0,05$). Таким чином, титри АТ рТТГ знижувалися через 6 місяців після початку лікування як у пацієнтів зі стійкою ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, однак у пацієнтів з рецидивами тиреотоксикозу рівні АТ рТТГ значно перевищували нормальні значення як на початку, так і через 6 міс. після медикаментозного лікування. У хворих з ремісією захворювання, як було зазначено вище, рівень АТ рТТГ через 6 міс. Після терапії досягав мінімальних рівнів – $4,13 \pm 1,05$ МО/л, але при цьому перевищував референтні лабораторні значення (1,5 МО/л), що не впливало на стійкість ремісії ХГ (див. розділ 4).

Підсумовуючи вищенаведене, зроблено висновок, що рівень АТ рТТГ (загальних) вищий ніж 17 МО/л та через 12 міс. Після медикаментозного лікування ХГ, є предиктором рецидивування хвороби та вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії. Концентрація загальних АТ рТТГ на рівні 4,13 МО/л, незважаючи на референтні лабораторні значення, може вважатись показником імунологічної ремісії ХГ та потребує подальшого клінічного спостереження за хворими.

Загальноприйняте класичне медикаментозне лікування ХГ необхідно доповнити обов'язковим моніторингом АТ рТТГ через 6 та 12 міс. після початку тиреостатичної терапії. Враховуючи той факт, що тільки через 6 міс. після початку терапії відбувається вірогідне зниження АТ рТТГ, то їхній контроль у більш ранні строки є неінформативним і, таким чином, недоцільним. Через 12 міс. після лікування на основі значень АТ рТТГ можливо спрогнозувати подальший перебіг захворювання: концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/л може свідчити про імунну ремісію ХГ, а значення АТ рТТГ ≥ 17 МО/л після довготривалої антитиреоїдної терапії, є предиктором розвитку рецидиву захворювання і, в такому випадку, необхідно проводити хірургічне лікування ХГ (див. додаток Б).

Дослідження рівнів 25(ОН) D та селену у сироватці крові пацієнтів з ХГ та ТАО дозволили встановити від'ємний кореляційний зв'язок цих показників з рівнями антитиреоїдних антитіл у хворих з ХГ.

У 29,03 % хворих на ХГ без ТАО зафіксовано субоптимальний рівень вітаміну D в крові, а у 62,90 % випадків – явний дефіцит. У 21,05 % хворих з ТАО визначався субоптимальний рівень вітаміну D, а в 70,17 % випадків спостерігали дефіцит. Вірогідної різниці рівня вітаміну D між двома групами не отримано. Виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок показника АТ рТТГ і рівнем 25-гідроксивітаміну D в групі хворих з ТАО ($r = -0,19$; $p < 0,05$).

При включенні препаратів вітаміну D у комплексну терапію ХГ, його рівень нормалізувався вже через 2 місяці регулярного прийому, а вірогідне

зниження рівнів АТПО і АТ рТТГ спостерігали при контролі через 4 місяці після лікування. Варто зазначити, що якщо рівень АТ рТТГ знижується на тлі антитиреоїдної терапії, то на рівень АТПО тиреостатичні препарати не впливають, на відміну від комбінації останніх з препаратами вітаміну D (див. розділ 7).

Таким чином, відновлення оптимального рівня вітаміну D слід проводити в усіх пацієнтів з ХГ (незалежно від наявності/відсутності ТАО). Отримані дані дозволили оптимізувати алгоритм медикаментозного лікування ХГ з урахуванням вітаміну D у кожного конкретного пацієнта (рис. 9.2.3).

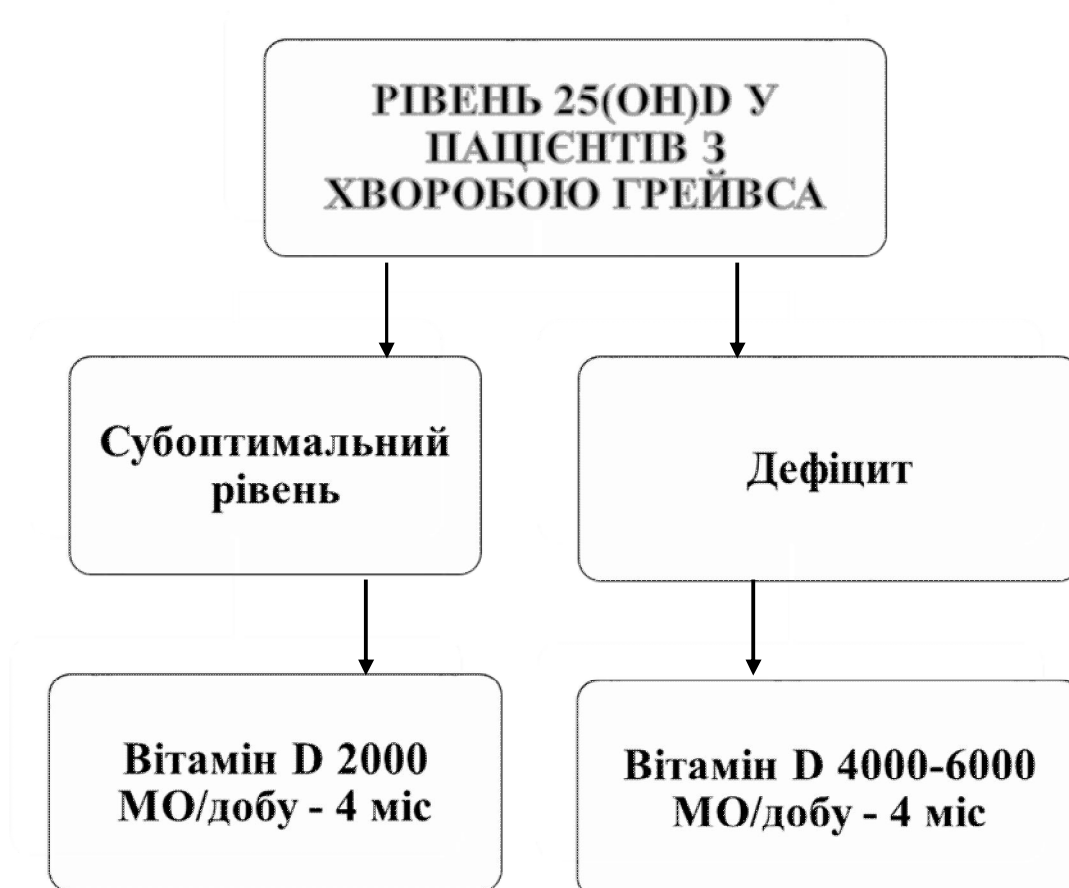


Рисунок 9.2.3. Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів з хворобою Грейвса залежно від рівня вітаміну D.

Після проведення курсу лікування препаратами вітаміну D, згідно з представленим алгоритмом, необхідно здійснювати контроль рівня 25(OH)D в крові з метою визначення подальшої тактики. При нормалізації 25(OH)D можна зробити перерву строком на 3 місяці чи зменшити дозу вдвічі з подальшим контролем його рівня. При досягненні субоптимального рівня у хворих з дефіцитом вітаміну D, варто продовжувати призначену схему прийому ще на два місяці з контролем рівня 25(OH)D в крові пацієнтів.

Результати розділу опубліковано в працях:

1. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ. Динаміка гормональних та імунологічних показників у процесі консервативного лікування хворих на дифузний токсичний зоб. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;6(70):35–40.

2. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2019;6:49–55

3. Булдигіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку ЩЗ при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринології. 2020;4:26–32.

4. Булдигіна ЮВ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Шляхтич СЛ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):34–45.

5. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність даного дослідження обумовлена зростаючою кількістю автоімунних захворювань ЩЗ, до яких відносять ХГ, низкою невирішених питань діагностики й лікування цього захворювання та його ускладнень. До таких питань відносять своєчасну комплексну діагностику, створення персоналізованих алгоритмів лікування, заснованих на розумінні прогностичних чинників розвитку, прогресування та рецидивування ХГ й тиреоїд-асоційованої орбітопатії, які розроблені на підставі клініко-імунологічних і метаболічних показників.

Вирішення окреслених науково-практичних проблем дозволить покращити результати лікування ХГ, попередити розвиток більшої частини її інвалідизуючих ускладнень і поліпшити якість життя та працездатність пацієнтів.

Для обговорення отриманих результатів нашого дослідження запропоновано декілька основних питань, а саме:

- особливості структурного стану ЩЗ, частота та характер вузлових новоутворень за ХГ й особливості їхньої передопераційної діагностики;
- оптимізація лікування хвороби Грейвса та її ускладнень з урахуванням значень АТрТТГ та інтерлейкінів (ІЛ-1 β та ІЛ-10), при тривалій медикаментозній терапії, визначення критеріїв прогнозування розвитку рецидиву ХГ з метою своєчасного застосування радикальних методів лікування;
- визначення ролі Se і вітаміну D у розвитку ХГ та ТАО, а також удосконалення лікування на основі отриманих результатів дослідження;
- обґрунтування ефективності застосування комбінованого методу лікування ТАО за хвороби Грейвса;
- розробка математичної моделі прогнозу розвитку ТАО за ХГ та оптимізованих персоналізованих алгоритмів діагностики й лікування хвороби

Грейвса та її ускладнень на основі даних структурного стану щитоподібної залози, імунологічних і метаболічних показників, що дозволить значно покращити результати лікування та запобігти розвитку ускладнень.

Загалом у дослідження було включено 1854 пацієнта з ХГ, яким здійснювали лікування в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН від 2010 по 2019 рік, що становило 72,99 % від усіх випадків гіпертиреозу. Таким чином, репрезентативність групи була цілком достатньою.

Розподіл хворих за віком проведено за віковою періодизацією, яка була запропонована ООН в 2017 році. З'ясовано, що у вибірці пацієнтів переважали люди працездатного віку, оскільки серед усіх хворих пацієнти молодого віку становили 40,29 %, другою за чисельністю була група середнього віку – 35,06 %, люди похилого віку становили 12,94 %. Потрібно зазначити, що відсоток хворих похилого віку був все ж таки суттєвим, адже синдром тиреотоксикозу вкрай небезпечний для людей цієї вікової категорії, насамперед через вразливість серцево-судинної системи до підвищеного рівня тиреоїдних гормонів. Меншими за кількістю були групи юнацького (7,12 %), дитячого (4,21 %), та старечого віку (0,38 %).

За аналізом результатів даних анамнезу було з'ясовано, що тривалість хвороби на момент встановлення діагнозу коливалась від одного місяця до одного року, в середньому складаючи $3,62 \pm 0,80$ місяця. Вивчення спадковості тиреоїдної патології за даними, що містились в медичній документації хворих дозволило з'ясувати, що у прямих родичів пацієнтів з ХГ у 1249 осіб (67,37 %) мав місце АІТ (гіпертрофічна і атрофічна форми), у 518 осіб (27,94 %) – вузловий/багатовузловузловий зоб, у 87 осіб (4,69 %) – рак ЩЗ.

При вивченні супутньої ендокринної патології у досліджуваній вибірці хворих з'ясовано, що ХГ поєднувалась з інцеденталоматами наднирників у 7,56 % випадків, із ЦД I типу – в 2,04 % випадків, ЦД II типу – в 2,19 % випадків, з ПГПТ – у 0,37 % випадків, з хворобою Аддісона – у 0,37 %

випадків, ожирінням – в 0,21 % випадків, синдромом МЕН 2б – у 0,11 % випадків, акромегалією – у 0,05 % випадків.

Аналіз ускладень тиреотоксикозу у обстежених хворих дозволив встановити, що за даними ЕКГ та холтеровського моніторингу в обстежуваних пацієнтів з ХГ найчастіше визначались: тахікардія (72 %), фібриляція передсердь (11 %), суправентрикулярна екстрасистоля (6,1 %), серцева недостатність (1,1 %). Підвищення систолічного артеріального тиску було зафіксовано у 1047 пацієнтів, з них нижче норми чи понижений рівень діастолічного артеріального тиску було виявлено у 737 (70,39 %) пацієнтів переважно молодого та середнього віку, а вище норми чи підвищений діастолічний артеріальний тиск у 310 (29,61 %) пацієнтів переважно середнього й похилого віку. Окрім захворювань серця, які є частим ускладненням ХГ, зафіксована велика кількість патології шлунково-кишкового тракту. Так, кількість гастропатій діагностовано у 77,14 % пацієнтів, а виразок шлунку/дванадцятипалої кишки – у 30,36 %. Треба зазначити, що у більшості пацієнтів не було скарг, характерних для гастропатії чи виразкової хвороби. Більшість гастропатій, включаючи безсимптомні виразки шлунку/ДПК, були виявлені при фібро-гастро-дуоденоскопії. Отримані дані вказують на необхідність включення фібро-гастро-дуоденоскопії у план комплексного обстеження пацієнтів із ХГ.

Особливості структури щитоподібної залози та передопераційної діагностики вогнищевих утворень, в тому числі й злоякісних, за хвороби Грейвса

Теоретичним підґрунтям для вивчення структури ЩЗ та з'ясування частоти й характеристик вузлових новоутворень за ХГ стала низка наукових досліджень останніх років щодо різноманітних взаємодій між стимулюючими АТ і рТТГ, результатом чого є: а) виникнення активуючих мутацій за рахунок конформаційних змін рецептора, коли сигнальні шляхи активуються по-різному і призводять до різного впливу на ріст і функцію

ЩЗ [436, 437]; б) ріст клітин ЩЗ за допомогою непрямих механізмів, одним з яких є активація системи ІФР. ТТГ посилює експресію рецепторів ІФР у тиреоцитах людини [438], а рІФР, в свою чергу, здатні ефективно трансдукувати ефекти ІФР-II [439]; в) стимуляція ангиогенезу шляхом активації фактору росту ендотелію судин та його спорідненого рецептора у клітинах ЩЗ [442]. Таким чином, зовнішні стимулюючі чинники (АТ рТТГ та інші) можуть «співпрацювати» з внутрішніми/генетичними компонентами, що сприяє пухлинному процесу та може впливати на фенотип раку при ХГ.

Для дослідження структури ЩЗ ретро- та проспективно оцінено результати ультразвукових, цитологічних, цитоімунохімічних, патоморфологічних методів дослідження.

За результатами УЗД ЩЗ, у 1854 пацієнтів з ХГ встановлено, що дифузний зоб мав місце у 53,07 % пацієнтів, багатовузловий зоб – у 25,62 % пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли – у 16,07 % пацієнтів, а відсутність зоба (нормальні розміри ЩЗ) спостерігали у 5,20 % випадків.

Аналіз віку пацієнтів з вузовими новоутвореннями ЩЗ за ХГ дозволив встановити, що доброякісні вузлові утворення ЩЗ найчастіше зустрічались у пацієнтів, віком 26-55 років (49,63 %), а рак ЩЗ – у пацієнтів, віком 44-60 років (40,51 %).

Порівняння віку хворих з доброякісними вузовими утвореннями і дифузним зобом при встановленні діагнозу ХГ дозволило з'ясувати, що хворі з вузовими утвореннями мали вірогідно більший вік під час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно-зміненою залозою. Порівняння тривалості ХГ та рівнів концентрації АТ рТТГ у пацієнтів з вузовими утвореннями і дифузно збільшеною залозою не виявило вірогідних відмінностей за цими показниками.

Аналіз цитологічних досліджень пунктатів гістологічно підтверджених доброякісних вузових утворень ЩЗ при ХГ показав, що частоти цитологічних заключень були розподілені наступним чином. Цитологічні

заключення – вузловий зоб та аденоматозний вузол (BSRTC-II) були встановлені в 94,3 %. Детальний аналіз цитологічних характеристик цих доброякісних новоутворень продемонстрував, що для та аденоматозних вузлів була характерною класична для них цитологічна картина, з наявністю епітеліальних пластів регулярної архітекtonіки без ознак атипії і поліморфізму, з наявністю колоїду або кістозної дегенерації. Була показана виражена імуноцитохімічна реакція практично всіх епітеліальних клітин з антитілами до ТГ та ТПО і відсутність ЦК17.

З'ясовано, що в структурі гістологічних варіантів доброякісних вузлових утворень ЩЗ при ХГ переважали випадки нодулярної гіперплазії та аденоматозного зоба, які становили відповідно 34,47 % і 25,43 % від усіх випадків доброякісних утворень ЩЗ за ХГ.

Серед дослідників тиреопатій достатньо довго існувала хибна думка, що злякісні новоутворення ЩЗ надзвичайно рідко зустрічаються у пацієнтів з гіпертиреозом, хоча перше повідомлення J.D. Pemberton і W.M. Black про рак ЩЗ у хворого на тиреотоксикоз з екзофтальмом було датовано 1948 роком [454]. В результаті подальших досліджень було з'ясовано, що вузлові новоутворення при ХГ спостерігають у 10-31 % випадків, серед яких у 1,7-16,9 % пацієнтів діагностують папілярну карциному ЩЗ і цей відсоток значно перевищує показник загальної популяції [8, 455, 456]. Деякі дослідники вказують не тільки на більший відсоток РЩЗ, а і на більшу агресивність такого раку. Існують повідомлення про частоту РЩЗ при ХГ до 33,7 % порівняно з іншими дослідженнями, в яких ця частота складає від 7 % до 17 %. Доведено, що пацієнти з папілярним РЩЗ та ХГ були старшими за віком, мали більші розміри ЩЗ і більшу частоту випадків розвитку регіонарних метастазів у лімфовузлах шиї на момент встановлення діагнозу. Більш агресивний – висококлітинний варіант папілярного РЩЗ зустрічався частіше у пацієнтів з ХГ. Так, метастази у лімфовузлах шиї було виявлено у 55 % пацієнтів з

висококлітинним варіантом РЩЗ і ХГ порівняно з 29 % пацієнтів з висококлітинним варіантом, але без ХГ [457].

В нашому дослідженні рак ЩЗ виявлено у 195 (10,52 %) пацієнтів із загальної кількості – 1854 прооперованих з приводу ХГ. Групу хворих з РЩЗ склали 164 жінки і 31 чоловік.

Папілярна карцинома виявлена у 92,82 % пацієнтів з ХГ, фолікулярна карцинома – у 4,61 %, медулярна карцинома – у 2,56 %.

З'ясовано, що поширеність раку ЩЗ при ХГ, взагалі, невелика, але передопераційна діагностика дозволила чітко встановити цей діагноз тільки у 14,36 % хворих.

Порівняння результативності цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ у пацієнтів з ХГ з групою пацієнтів без ХГ показало, що у пацієнтів без ХГ карциноми вдавалося виявляти статистично частіше, ніж за її наявності. При цьому, хибно-негативний результат отримували при ХГ статистично імовірно частіше, ніж при її відсутності. Тобто, наявність хвороби Грейвса значно ускладнює цитологічну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів у 5 разів, а результативність виявлення карцином зменшується в 1,7 разу. Цитологічне дослідження дозволило встановити атипію неясного генезу в 6,09 % випадків, фолікулярну неоплазію у 8,54 % випадків, підозру на малігнізацію у 15,85 % випадків і підтвердило папілярну та медулярну карциному у 34,15 % випадків від усіх проведених цитологічних досліджень. Цитологічний діагноз «медулярна карцинома» був встановлений завдяки виразній позитивній реакції епітелію з антитілами до кальцитоніну. При перерахунку кількості остаточно підтверджених папілярних (26 випадків – 13,33 %) і медулярних (2 випадки – 1,03 %) карцином на загальну кількість обстежених хворих (195 пацієнтів), відсоток позитивних результатів становив лише 14,36 %. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що за хвороби Грейвса з вузловими утвореннями доцільно

виконувати більшу кількість пункцій різних ділянок вузла більшої кількості вузлів, навіть за відсутності ознак малігнізації.

Отже, встановлено декілька чинників, які обумовлюють невисоку точність передопераційної діагностики раку ЩЗ при ХГ. По-перше, за результатами УЗД ЩЗ із 195 пацієнтів, яким у результаті патоморфологічного дослідження був встановлений діагноз РЩЗ, показання до проведення ТАПБ мали лише 42,05 %. У 26,67 % із цих хворих виявляли вузлові новоутворення, а в 31,28 % – вони не мали ультразвукових ознак малігнізації. По-друге, проблеми цитологічної діагностики полягають в тому, що епітелій пунктатів при ХГ може мати ознаки виразної атипії, яка може призвести до хибно-позитивних цитологічних заключень, але виконані нами дослідження демонструють, навпаки, деяку хибно-негативну діагностику. Оскільки цитологічні характеристики епітелію практично не відрізняються у високо-диференційованих папілярних карцином і фолікулярних карцином та аденом, цитологічне заключення буде виглядати, як «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III), що ми і спостерігаємо в даному дослідженні. Крім того, в випадках наявності мікрокарцином, злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктатів при проведенні ТАПБ. Складність цитологічної діагностики вузлових утворень ЩЗ при ХГ можна частково подолати проведенням більшої кількості пункцій різних ділянок вузла та більшої кількості вузлів, навіть тих, які не мають підозрілих ехографічних характеристик.

Великий інтерес представляють характеристики злоякісних випадково виявлених папілярних тиреоїдних карцином за ХГ, які, зазвичай, діагностують у пацієнтів, котрих було прооперовано за клінічними показниками при дифузному зобі без жодних ознак вузлових уражень при УЗД на передопераційному етапі. Переважно, вони являють собою мікропухлини розміром до 10 мм, і їхнє клінічне значення є предметом обговорення протягом багатьох років. Такі карциноми мають назву

«випадкові папілярні тиреоїдні карциноми» [48, 50, 458, 459, 460]. В нашому дослідженні ВПТК у пацієнтів з ХГ на тлі дифузного зоба діагностовано в 47 із 195 (24,1 %) хворих, що співпадає з результатами, отриманими іншими дослідниками [48, 50, 460]. Всі виявлені пухлини були папілярними мікрокарциномами розміром до 10 мм. У 46 пацієнтів вони наведені виключно ВПТК розміром від 0,3 до 8 мм, а в одного – одночасно ВПТК розміром 1 мм та фолікулярною мікрокарциномою розміром 9 мм. Середній розмір ВПТК складав $3,90 \pm 1,80$ мм.

При макроскопічному дослідженні препарату, доставленого з операційної, наявність МВПТК зареєстровано в 16 (34,0 %) випадків, а наявність СОПТК, визначеної тільки при мікроскопічному аналізі гістологічних препаратів, – у 31 (66,0 %) випадку, тобто СОПТК у нашому дослідженні зустрічалися при ХГ на тлі дифузного зоба вірогідно частіше ($p = 0,0036$).

Розмір СОПТК був вірогідно меншим порівняно з МВПТК: $5,81 + 1,20$ і $2,80 + 1,10$ відповідно ($p < 0,0001$). В більшості випадків ВПТК в обох групах були неінкапсульованими пухлинами. Інкапсульовані ВПТК мали ознаки капсулярної інвазії. За останньою Гістологічною Класифікацією ВООЗ [426], папілярні карциноми розміром до 10 мм виділено в окремий підтип «мікрокарцинома», але зазвичай патологи при описі мікропрепарату додатково вказують домінуючу гістологічну будову пухлини, що ми також робимо при публікації отриманих результатів. У нашому дослідженні жодних вірогідних відмінностей в домінуючій архітектоніці пухлин між двома групами не простежувалося. Як у МВПТК, так і в СОПТК солідно-трабекулярна будова відмічалася рідше, ніж фолікулярна чи папілярна.

Важливою ознакою поведінки злоякісної пухлини є її інвазійні властивості. Відзначена суттєва частота багатофокусного росту ВПТК в обох групах (18,70 і 16,10 % відповідно) та частіші ознаки інтратиреоїдного поширення в групі МВПТК порівняно з СОПТК (37,50 і 6,50 % відповідно, $p < 0,0130$; OR = 8,70). Жодних інших ознак агресивності поведінки ВПТК в

обох групах не визначалося, всі вони за 8-м виданням TNM класифікації відносилися до категорії pT1a (див. розділ 4, табл. 4.4.5). Слід відмітити також, що в 50 % випадків ВПТК мали ознаки тиреоїдиту в позапухлинній тканині, що на думку деяких авторів посилює ризик розвитку ВПТК [461, 462], а з нашої точки зору, посилює також гетерогенність будови тканини ЩЗ за ХГ при УЗД і ускладнює можливість виявлення ВПТК на передопераційному етапі.

Під час операції всім 47 пацієнтам виконано тиреоїдектомію, а центральну лімфодисекцію – тільки одному з неінкапсульованою МВПТК розміром 6 мм, метастази карциноми у видалених лімфовузлах були відсутніми (див. табл. 4.4.5).

Тривалість післяопераційного спостереження хворих суттєво не відрізнялася в обох групах і складала $3,90 \pm 2,70$ (від 0,4 до 10,7) і $4,20 \pm 3,30$ (від 0,2 до 11,2) років відповідно ($p=0,9999$). Медіана тривалості спостереження була також практично однаковою в обох групах (3,6 і 3,5 року відповідно). 13 із 47 хворих (27,7 %) отримували післяопераційну радіоїодтерапію, за якої в жодному випадку не було виявлено регіонарних чи віддалених метастазів. Не зафіксовано також в жодному випадку локальних чи регіонарних рецидивів ВПТК впродовж періоду спостереження (табл. 4.4.5).

Таким чином, частота ВПТК на тлі дифузного зоба серед усієї досліджуваної когорти прооперованих пацієнтів за ХГ була невеликою та складала лише 2,54 % (47 із 1854 випадків), але серед встановлених за патогістологічним дослідженням карцином ЩЗ, частота таких уражень була вже суттєво вищою – 24,10 % (47 із 195 випадків, $p<0,0001$; $OR=12,2$), що пояснює жваве обговорення останніми роками клінічного значення ВПТК.

З отриманих нами даних, в першу чергу, впливає необхідність ретельного ставлення патологів як до опису макропрепарату, так і до аналізу гістологічних мікропрепаратів при ХГ з дифузним зобом, тому що всі наявні ВПТК були мікропухлинами, причому в 66 % випадків – справжніми

окультними. Виявлені ВПТК слід віднести до мінімально інвазивних пухлин, які, незважаючи на значну частоту ознак багатофокусного росту, не призводять до жодних ускладнень (при виконанні тиреоїдектомії) в післяопераційному періоді, причому, як при застосуванні РЙТ, так і при відмові від неї. Вочевидь, що хворим з ВПТК за ХГ на тлі дифузного зоба призначення післяопераційної РЙТ не має сенсу.

Оптимізація лікування хвороби Грейвса та її ускладнень з урахуванням значень АТ рТТГ та інтерлейкінів (ІЛ-1 β та ІЛ-10), при тривалій медикаментозній терапії, визначення критеріїв прогнозування розвитку рецидиву хвороби Грейвса з метою своєчасного застосування радикальних методів лікування.

Згідно із завданнями дослідження було проаналізовано рівні антитиреоїдних антитіл – АТПО та АТ рТТГ у хворих при первинному встановленні/підтвердженні діагнозу ХГ, а також їхня динаміка при лікуванні антитиреоїдними препаратами після хірургічного лікування та післяопераційних рецидивах захворювання.

В якості групи порівняння (контрольної групи) в даному фрагменті дослідження використовували показники 36 пацієток з токсичною аденомою, оскільки при цій патології тиреотоксикоз розвивається не внаслідок автоімунного процесу і рівні антитиреоїдних антитіл, зазвичай, не змінені.

Аналізували показники 310 пацієнтів з ХГ, які надалі були розділені на дві групи залежно від наявності ТАО – одну групу склали 126 пацієнтів з ХГ та ТАО, другу групу – пацієнти з ХГ без ТАО (184 хворих).

З'ясовано, що у всіх пацієнтів з ХГ (310 хворих) рівень АТПО очікувано перевищував показники хворих контрольної групи і складав $274 \pm 43,70$ МО/мл проти $10,04 \pm 1,23$ МО/мл ($p < 0,05$). При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих з ХГ залежно від наявності ТАО, різниці в рівнях АТПО не спостерігалось ($p > 0,05$).

В подальшому, порівнювались титри АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6 місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації тиреотоксикозу. Якщо перед медикаментозним лікуванням у пацієнтів з ХГ та ТАО рівень АТПО складав $278,44 \pm 60,12$ МО/мл, то через 6 місяців після безперервного лікування він зменшився до $221,52 \pm 57,78$ МО/мл ($p > 0,05$). У хворих з ХГ без ТАО до початку лікування цей показник дорівнював $231,34 \pm 22,98$ МО/мл, а при контролі через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії – $219,89 \pm 47,15$ МО/мл ($p > 0,05$). Таким чином, рівень АТПО не змінювався в процесі лікування у хворих з ХГ. Різниці між значеннями АТПО як перед лікуванням, так і на його тлі не було зафіксовано.

Найбільший інтерес в цьому фрагменті дослідження представляло вивчення динаміки рівнів АТ рТТГ, як основних патогенетичних чинників розвитку ХГ та ТАО. Згідно із завданнями дослідження, АТ рТТГ визначали перед початком антитиреоїдної терапії та через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування. З'ясовано, що перед початком лікування у хворих з ХГ (загальна група) рівень АТ рТТГ коливався від 5,90 МО/л до 36,90 МО/л і, в середньому, дорівнював $10,41 \pm 0,80$ МО/л, що вірогідно перевищувало значення в контрольній групі хворих з ТА ($p < 0,05$). Необхідно зазначити, що при порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ залежно від наявності/відсутності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами: в групі хворих з ХГ та ТАО отримано результат $11,07 \pm 1,03$ МО/л, а в групі без ТАО – $9,29 \pm 1,27$ МО/л. При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів з ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих, як з ТАО, так і без неї – титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; їхнє вірогідне зниження ($p < 0,05$) зафіксовано лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі

через 12 міс. після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування. Отримані нами результати підтверджують наукові дані, що антитиреоїдні препарати не тільки пригнічують окислення й організацію йоду і зменшення синтезу тиреоїдних гормонів, а також мають протизапальну та імуносупресивну дію, що проявляється у зменшенні продукції АТ рТТГ та сприяє досягненню імунологічної ремісії [463].

Узагальнюючи отримані результати дослідження рівнів АТПО і АТ рТТГ в процесі тривалого консервативного лікування можна констатувати, що у хворих з ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО до лікування вірогідно перевищували показники контрольної групи пацієнтів з ТА ($p < 0,05$) і не змінювались у процесі медикаментозної антитиреоїдної терапії. Середні значення АТ рТТГ в усіх хворих з ХГ також були вірогідно вищими за показники контрольної групи перед початком лікування, однак суттєво знижувались ($p < 0,05$) вже через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. З'ясовано, що через 12 місяців після безперервного лікування значення АТ рТТГ стабілізувались і подальшої тенденції до їхнього зменшення не спостерігалось.

Згідно з даними літератури, у 27,3-55 % пацієнтів із ХГ після припинення терапії антитиреоїдними препаратами спостерігається рецидив захворювання. Субклінічний чи явний тиреотоксикоз виникав переважно через 3-6 місяців після відміни антитиреоїдної терапії протягом першого року лікування. Основними предикторами можливого розвитку рецидиву тиреотоксикозу за ХГ вважаються великі розміри зобу та високий рівень АТ рТТГ [464].

Отримані нами дані вказують на те, що серед всіх пацієнтів, яких лікували антитиреоїдними препаратами понад один рік, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та лабораторно підтверджений еутиреоїдний стан протягом 6 міс. після закінчення лікування) була досягнута у 60,96 % пацієнтів. У решти 39,04 % пацієнтів

спостерігались рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози чи відміні антитиреоїдних препаратів. Згідно з основними завданнями дослідження, проаналізовано чинники розвитку рецидиву ХГ з урахуванням об'єму ЩЗ і значень антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ). Отримані результати при порівняльному аналізі цих показників свідчать, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання перед початком антитиреоїдної терапії були вірогідно більшими як розміри ЩЗ ($p < 0,05$), так і рівні АТ рТТГ ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих з ремісією ХГ. Потрібно зазначити, що при контролі АТ рТТГ через 6 місяців після початку лікування їхні значення знижувалися як у пацієнтів з ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, проте у пацієнтів з рецидивами титри АТ рТТГ значно перевищували як нормальні значення, так і значення пацієнтів з ремісією ХГ ($p < 0,05$).

Титри АТПО очікувано не відрізнялися в обох групах і не змінювалися в процесі антитиреоїдної терапії.

Відповідно до основних завдань дослідження виконано порівняльний аналіз рівнів концентрації АТПО та АТрТТГ в різні терміни після хірургічного втручання у хворих, які були прооперовані в хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Встановлено, що рівень АТПО поступово знижувався протягом всього періоду спостереження після ТЕ: вже через 6 місяців він зменшився в 1,95 разу, через 12 місяців – в 4,9 разу, а через 3 роки – в 14 разів, і не відрізнявся від показників контрольної групи хворих з ТА.

Зміни динамічного ряду АТ рТТГ до/після ТЕ було проаналізовано окремо по групах хворих з наявною/відсутньою ТАО. Рівень АТ рТТГ у хворих без ТАО через 6 місяців зменшився в 1,1 разу ($p > 0,05$). Через 12 місяців після ТЕ зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) зменшення концентрації АТ рТТГ в 1,9 разу. Ця тенденція надалі зберігалась – через 36 міс. після ТЕ

рівень АТ рТТГ зменшився в 10,6 разу і досяг значень контрольної групи, які входили до нормального референтного інтервалу.

У хворих з ТАО спостерігалась аналогічна динаміка рівнів АТ рТТГ. Перед хірургічним лікуванням рівень АТ рТТГ в групі пацієнтів з ТАО дорівнював $18,01 \pm 2,96$ МО/л і 10,3 разу перевищував верхню референтну межу нормальних значень, при контролі через 6 місяців спостерігали вірогідне зменшення цього показника в два рази до $9,12 \pm 2,11$ МО/л ($p < 0,05$), через 12 місяців в 2,8 разу – до $6,40 \pm 0,80$ МО/л ($p < 0,05$), через 24 місяці рівень АТ рТТГ зменшився в 30 разів – до $2,52 \pm 0,11$ МО/л ($p < 0,05$) а через 36 місяців цей рівень складав $0,61 \pm 0,01$ МО/л (не відрізнявся від показників контрольної групи хворих з токсичною аденомою і входив до нормального референтного інтервалу). Таким чином, вірогідне зниження АТ рТТГ відбувається поступово, протягом 24 місяців після хірургічного лікування. Цей термін важливо враховувати при плануванні лікування ТАО після ТЕ, оскільки АТ рТТГ є патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ і їхній високий рівень може впливати на результати лікування.

Окремий фрагмент роботи полягав у ретроспективному дослідженні антитиреоїдних антитіл у хворих з післяопераційним рецидивом ХГ. Вивчення медичної документації пацієнтів дозволило встановити, що час від першого хірургічного лікування до розвитку рецидиву ХГ коливався від 1 до 29 років і, в середньому, становив $13,33 \pm 1,66$ року. Було виконано порівняння титрів АТ рТТГ у хворих з ПРХГ і маніфестною ХГ із різною тривалістю хвороби. Так, порівнювали рівень АТ рТТГ у хворих з ПРХГ та ХГ із різною тривалістю хвороби: до 1 року (43 хворих), від одного до 3 років (53 хворих). При аналізі отриманих даних виявлено значне перевищення рівнів АТ рТТГ в усіх групах хворих порівняно з даними контрольної групи хворих з ТА, а також з показниками хворих, які хворіли на ХГ менше 1 року ($24,93 \pm 3,06$ МО/л проти $14,20 \pm 2,04$ МО/л; $p < 0,05$) і від 1 до 3-х років ($24,93 \pm 3,06$ МО/л проти $10,41 \pm 0,80$ МО/л; $p < 0,05$). Дослідження рівня АТ рТТГ впродовж антитиреоїдної терапії не

продемонструвало його вірогідного зменшення, на відміну від пацієнтів з маніфестною ХГ: до лікування рівень АТ рТТГ становив $24,93 \pm 3,06$ МО/мл, після лікування – $22,97 \pm 3,29$ МО/мл ($p > 0,05$). Таким чином, у пацієнтів з ПРХГ рівень АТ рТТГ значно перевищував аналогічні показники хворих з маніфестною ХГ і не знижувався при медикаментозному лікуванні рецидиву тиреотоксикозу, на відміну від пацієнтів інших груп. Стійке підвищення рівня АТ рТТГ впродовж лікування післяопераційного рецидиву може свідчити про безперспективність консервативної терапії через відсутність динаміки зниження зазначеного показника і, як наслідок, неможливість досягнення імунологічної ремісії захворювання.

Доведено, що цитокіни беруть активну участь у розвитку як ХГ, так і ТАО. Так, було виявлено гіперекспресію ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП, кількість яких підвищується при активній стадії ТАО, але залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при ТАО [465]. Точиться певна дискусія щодо специфічності цитокінів при ТАО. Так, багато авторів вважають, що жоден з відомих натепер інтерлейкінів не є специфічним для ТАО [466]. Однак існують повідомлення про патогенетичну роль цитокінів – ІЛ-6, які підсилюють експресію рецептора ТТГ в орбітальних фібробластах і синтез специфічних антитіл В-лімфоцитами, концентрація яких корелює з активністю ТАО. Так, нещодавно, продемонстровано, що ІЛ-17 в активній стадії ТАО бере участь у патологічній активації орбітальних фібробластів (CD90) – преадипоцитів і, таким чином, сприяє адипогенезу в орбітах. Також виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією ІЛ-17 та рівнями антитіл до рецептора ТТГ, які є лабораторними маркерами активності аутоімунного процесу при ТАО. Також було з'ясовано, що ІЛ-4 викликає проліферацію фібробластів і сприяє продукції гіалуронової кислоти в пізню стадію ТАО, що забезпечує розвиток фіброзу у ретро-бульбарній клітковині. Існують повідомлення про збільшення рівнів протизапальних цитокінів – ІЛ-4 та ІЛ-10 в активній фазі ТАО та при більш тяжкому перебігу захворювання. Таким

чином, подальші дослідження ролі цитокінів у виникненні та прогресуванні ТАО є актуальними і мають практичну значимість у призмі пошуку лабораторних маркерів запалення при цій патології [467, 468, 469].

В нашому дослідженні було вивчено та проаналізовано вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та протизапальних цитокінів – ІЛ-10 при хворобі Грейвса в залежності від наявності/відсутності ТАО.

З'ясовано, що рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β у пацієнтів з хворобою Грейвса вірогідно ($p < 0,05$) перевищує рівень контрольної групи здорових осіб незалежно від наявності ТАО: у групі з ХГ та ТАО він складав $45,48 \pm 10,19$ пг/мл, у групі без ТАО – $10,44 \pm 3,17$ пг/мл проти $4,43 \pm 0,62$ пг/мл в контрольній групі; $p < 0,05$. Також встановлено, що рівень концентрації ІЛ-1 β був у 1,9 разу вищим у пацієнтів з наявністю ТАО в порівняно з групою пацієнтів без ТАО ($p < 0,05$).

Отриманий результат може вказувати на специфічність даного цитокіну, як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Результати нашого дослідження співпадають з даними інших авторів, які вказують на активацію орбітальних фібробластів при ТАО, що здатні секретувати прозапальні цитокіни – ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8 для «підтримання» запалення в орбітах [141].

Концентрація протизапального цитокіну – ІЛ-10 була вірогідно ($p < 0,05$) збільшена у всіх пацієнтів з ХГ в 4 рази, порівняно з контрольною групою, при цьому не відмічено різниці в рівні ІЛ-10 між групами пацієнтів залежно від наявності/відсутності ТАО ($23,76 \pm 7,72$ пг/мл в групі пацієнтів з ТАО проти $22,21 \pm 2,82$ пг/мл в групі пацієнтів без ТАО; $p > 0,05$). Таким чином, в групі пацієнтів з ТАО, ми не спостерігали очікуване збільшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 у відповідь на підвищення рівня прозапального ІЛ-1 β . Аналогічні результати були отримані іншими авторами, які дійшли висновку, що експресія мРНК ІЛ-10 може бути збільшена при автоімунних захворюваннях ЩЗ, як при ХГ, так і при тиреоїдиті Хашимото, при цьому їхня дія може бути спрямована на

стимуляцію проліферації В-клітин і синтез антитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів [445].

Визначення ролі Se та вітаміну D у розвитку хвороби Грейвса та автоімунної орбітопатії, а також удосконалення лікування на основі отриманих результатів дослідження.

Останнє десятиліття триває активна дискусія щодо ролі нестачі Se в патогенезі АЗЩЗ, а також доцільності та ефективності використання селеновмісних препаратів в їхньому лікуванні. Донині накопичена значна доказова база, яка свідчить про важливість Se і селенопротеїнів для нормального функціонування ЩЗ [287, 288, 289]. Серед усіх тканин людини, ЩЗ має найвищу концентрацію Se на одиницю маси [290]. Майже 15 % населення світу страждає від дефіциту Se, але споживання його різниться в різних регіонах [291, 292]. Вважається, що селеновмісні ферменти та їхня антиоксидантна властивість змінюють перебіг автоімунних процесів при захворюваннях ЩЗ за рахунок наступних механізмів: 1) інгібуючого (пригнічуючого) (гальмівного) ефекту на експресію молекул HLA-DR на тиреоцитах; 2) зниження концентрації антитіл до рецептора ТТГ та антитіл до тиреопероксидази; 3) запобігання дисрегуляції клітинно-опосередкованого імунітету та В-клітинної функції; 4) нейтралізація реактивної форми кисню і гальмування процесів редокс-контролю, необхідних для активації, диференціації та дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, що беруть участь як у гострому, так і в хронічному запаленні орбіти при автоімунній орбітопатії; 5) гальмування експресії прозапальних цитокінів та 6) інгібування простагландину і синтез лейкотрієну [33].

Проблема селенодефіциту при хворобі Грейвса та ТАО також привернула увагу дослідників. Існують повідомлення про негативний кореляційний зв'язок між рівнями Se та концентрацією АТ рТТГ та швидше відновлення стану еутиреозу при поєднанні антитиреоїдної терапії із

селеновмісними препаратами [15, 470, 471]. Також виявлено, що рівень Se нижчий у пацієнтів із хворобою Грейвса та ТАО, що, на думку авторів, може вказувати на те, що дефіцит Se є незалежним чинником ризику розвитку ТАО [14].

Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація/Європейська група з вивчення орбітопатії Грейвса (EUGOGO) прийняли клінічні настанови по включенню такої схеми у лікування ТАО [149].

На сьогодні, в Україні надзвичайно мало даних про наявність/відсутність селенодефіциту у населення, загалом, та у хворих з патологією ЩЗ, зокрема. Тому, питання доцільності використання селеновмісних препаратів надзвичайно цікавить як науковців, так і практикуючих лікарів.

Одним із основних завдань нашого дослідження було вивчення рівня Se у пацієнтів із ХГ. Визначення концентрації Se у пацієнтів з ХГ продемонструвало, що його рівень в крові був вірогідно нижче ($p < 0,05$) показників контрольної групи здорових осіб: рівень Se в середньому по групі становив $48,00 \pm 3,64$ мкг/л проти $76,09 \pm 4,81$ мкг/л у контрольній групі здорових осіб ($p < 0,05$). Загалом, селенодефіцит різного ступеня зафіксовано у 72,58 % пацієнтів з ХГ.

Надалі було проаналізовано рівні селену в групах хворих залежно від наявності/відсутності ТАО. З'ясовано, що нормальний рівень селену мав місце у 23,40 % хворих без ТАО і у 29,87 % з ТАО. Помірний селенодефіцит спостерігався у 14,89 % пацієнтів без ТАО і у 15,58 % пацієнтів з ТАО. Виражений селенодефіцит мав місце у 61,70 % хворих без ТАО і у 54,55 % з ТАО. При порівнянні рівнів концентрації Se між групами, залежно від наявності ТАО, не відмічено статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$).

В літературних джерелах є низка суперечливих повідомлень про наявність кореляційних зв'язків між антитиреоїдними антитілами та рівнем селену у хворих з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Так, результати мета-

аналізу 1246 наукових досліджень, присвячених вивченню кореляційних зв'язків між рівнем селену і антитиреоїдними антитілами були досить суперечливими [472].

Для з'ясування цього питання було проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями концентрації Se, ТТГ та АТ рТТГ за параметричним методом Пірсона. Отримані результати засвідчили відсутність кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками. Можливо, що позитивний ефект селеновмісних препаратів при лікуванні «м'яких» форм орбітопатії, які рекомендовані EUGOGO, відбувається не за рахунок зменшення рівня антитиреоїдних антитіл, як вважається, а через інші механізми.

Одним із нез'ясованих питань щодо використання добавок Se в практичній діяльності ендокринологів є питання адекватності дози та тривалості лікування. Традиційно, препарати Se призначають у добовій дозі 100-200 мкг тривалістю 3-6 місяців. У рамках нашого дослідження було вивчено вміст Se в крові перед- та після споживання селеновмісних препаратів, з метою визначення оптимальних доз і тривалості лікування. При дослідженні вмісту Se, його рівень у досліджуваній групі складав $17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медіана – 13 (норма 80-100), тобто у пацієнтів спостерігали виражений селенодефіцит. Всім хворим призначали селеновмісні препарати (добова доза – 200 мкг), після чого здійснювалось контрольне дослідження вмісту Se в крові через 3 та 6 місяців після безперервного лікування. Аналіз концентрації АТ рТТГ не проводили через відсутність кореляційних зв'язків між цим показником і рівнем Se.

В результаті дослідження з'ясовано, що вміст Se через 3 місяці після лікування вірогідно ($p < 0,05$) збільшився (медіана 58,5 мкг/л), але не досягнув нижньої межі референтних значень. При контролі цього показника через 6 місяців, медіана склала 78 мкг/л, що вірогідно перевищувало початкові показники. Таким чином, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів (з добовою дозою 200 мкг) може бути недостатнім для відновлення нормального рівня Se у хворих з ХГ і селенодефіцитом, що

потребує продовження лікування до 6 місяців з індивідуальним контролем рівня Se, чи призначення більших добових доз препарату.

В рамках нашого дослідження було проведено опитування 100 ендокринологів з різних областей України, яке дозволило оцінити ставлення спеціалістів до доцільності призначення препаратів селену при тиреопатіях, їхню ефективність і схеми призначення, яким ендокринологи України віддають перевагу. Опитування ендокринологів дозволило зробити висновки, що незважаючи на інформованість лікарів щодо ролі дефіциту Se у розвитку захворювань ЩЗ, більшість лікарів не призначає селеновмісні препарати в комплексній терапії тиреопатій. Переважно призначають селеновмісні препарати хворим на АІТ, незалежно від функціонального стану ЩЗ. Тільки 7 % лікарів призначають селеновмісні препарати при ХГ. Також, незважаючи на рекомендації EUGOGO, майже не призначають препарати селену при легкій формі тиреоїдасоційованої орбітопатії. Дози препаратів, що використовуються, зазвичай менше рекомендованих – більшість лікарів віддає перевагу добовій дозі 100 мкг, замість рекомендованої дози у 200 мкг. Тривалість призначення в більшості випадків складає 3 місяці проти 6, які рекомендує EUGOGO. Скоріше за все, це викликано як бажанням «не зашкодити» пацієнту, так і скептичним ставленням до їхньої ефективності. Негативним моментом є відсутність контролю рівня селену до/після призначення селеновмісних препаратів, оскільки надлишок цього мікроелемента в організмі може спричинити розвиток селенозу.

Подібне ставлення лікарів до проблеми доцільності використання селеновмісних препаратів при тиреопатіях спостерігається і у наших європейських колег. Так, результати опитування, яке було проведене в Італії і охопило більшість ендокринологів, продемонструвало аналогічні результати: 85,2 % лікарів розглядає призначення селеновмісних препаратів при патології ЩЗ, віддається перевага їх використанню при АІТ. Добові дози селену, яким віддається перевага – 200 мкг/добу. Рішення про призначення

препаратів селену ніколи не базується на його концентрації у сироватці (через важкодоступність тесту) [280].

Відомо, що одним із суттєвих зовнішніх чинників розвитку автоімунних процесів взагалі, в тому числі і тиреопатій, є нестача вітаміну D, до якого прикута увага багатьох дослідників різних медичних спеціальностей. Протягом останніх десятиліть активно досліджуються неklasичні ефекти вітаміну D, зокрема його роль у регулюванні проліферації клітин, диференціації та імунній модуляції, оскільки зниження рівнів вітаміну D спостерігається при багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних з посиленням запалення і дерегуляцією імунної системи [224, 225, 253, 474].

Імуномодулюючий ефект вітаміну D, а саме сприяння індукції імунної толерантності, пригнічення активності В-клітин та вироблення антитіл, а також зниження запальної реакції передбачає терапевтичний потенціал вітаміну D при автоімунних захворюваннях, включаючи ЦД 1 типу та АЗЩЗ. Вітамін D, ймовірно, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку автоімунних захворювань і полегшує їхній перебіг.

В тиреоїдології зв'язки між рівнями вітаміну D і ХГ вивчались менше, ніж при тиреоїдиті Хашимото, але більшість авторів повідомляють про низький рівень вітаміну D у даних пацієнтів і його кореляцію з рівнем антитиреоїдних антитіл і ТТГ [226, 473]. На противагу цим даним, деякі дослідження не виявили зв'язок між низьким статусом вітаміну D і АЗЩЗ як у дорослих [20, 124, 225], так і у дітей [474], або виявили зв'язок лише в окремих групах [441].

За результатами дослідження Т. Planck та співавт. [243], опублікованими у 2017 році, у 295 пацієнтів з вперше діагностованою ХГ (із або без орбітопатії) була вища поширеність дефіциту вітаміну D чи його недостатності порівняно з контрольною групою, але не спостерігалось жодної кореляції між рівнями вітаміну D та рівнями вТ4, вТ3, АТПО й АТрТТГ і рецидивом хвороби протягом року. Пацієнти з ТАО мали такі ж

рівні вітаміну D, як і пацієнти без ТАО. Також не було виявлено вірогідної різниці в концентрації вітаміну D у пацієнтів з рецидивом ХГ і ремісією захворювання. Автори наголошують, що це перше дослідження взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та орбітопатією Грейвса.

Суперечливість даних літератури та відсутність обґрунтованих висновків стали підґрунтям для вивчення вмісту вітаміну D у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою ТАО та визначення кореляційних зв'язків цього показника з антитиреоїдними антитілами, шляхом дослідження вмісту в крові 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), ТТГ, АТ рТТГ, ПТГ в рамках нашого дослідження.

Дослідження вмісту 25(OH)D у хворих на ХГ продемонструвало зниження його рівня до показників дефіциту, при нижньому квартилі – 25,00; верхньому – 56,00; медіані – 39,85. При дослідженні 25(OH)D по групах, залежно від наявності/відсутності ТАО, зафіксовано його вірогідне зменшення як у групі пацієнтів з ТАО, так і без неї. В обох групах середній рівень 25(OH)D відповідав рівню дефіциту, при цьому вірогідної різниці вмісту 25(OH)D між обома групами не спостерігали. При порівнянні часток пацієнтів з нормальними та субоптимальними значеннями, а також з його дефіцитом 25(OH)D, отримані наступні результати: нормальний рівень 25(OH)D спостерігали у 8,06 % пацієнтів з ХГ без ТАО і у 8,77 % хворих з ТАО ($p > 0,05$); субоптимальний рівень мав місце у 29,03 % пацієнтів без ТАО та у 21,05 % з ТАО ($p > 0,05$); дефіцит 25(OH)D спостерігали у 62,90 % пацієнтів без ТАО та у 70,17 % хворих з ТАО. Таким чином, у більшості пацієнтів з ХГ, незалежно від наявності ТАО, мав місце дефіцит вітаміну D.

Цікаво, що рівень ПТГ в обох групах суттєво не підвищувався, незважаючи на дефіцит 25(OH)D в обох групах хворих ($p > 0,05$). Варто зазначити, що рівень ПТГ в групі пацієнтів з ТАО перевищував верхню межу норми, що вказує на тенденцію до компенсаторної гіперфункції прищитоподібних залоз у відповідь на дефіцит 25(OH)D. Рівень іонізованого

кальцію був у межах нормальних значень і не відрізнявся між групами ($p > 0,05$).

Надалі, було проаналізовано кореляційні зв'язки між такими показниками, як АТ рТТГ і 25(ОН)D за параметричним методом Пірсона. В результаті проведеного аналізу встановлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ та 25(ОН)D серед усіх хворих – з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ. Також було виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок показника АТ рТТГ і рівнем 25-гідроксिवітаміну D в групі хворих з ТАО ($r = -0,19$; $p < 0,05$). В результаті зроблено припущення, що дефіцит 25(ОН)D можна вважати важливим чинником у розвитку ТАО при хворобі Грейвса.

Для ліквідації дефіциту чи недостатності вітаміну D, усім хворим паралельно з антитиреоїдною терапією призначали препарати, що містили 4000 МО вітаміну D курсами з тривалістю 2-4 місяців з контролем рівня 25(ОН)D та АТ рТТГ через кожні 2 місяці після початку лікування. Після досягнення рівня оптимальних значень, дозу препаратів зменшували до підтримуючої (2000 МО) і продовжували лікування ще на 2 місяці з моніторингом вмісту 25(ОН)D.

В процесі комплексного лікування хворих антитиреоїдними препаратами в комбінації з препаратами вітаміну D, рівень 25(ОН)D вірогідно зростав в 1,64 разу і досягав нижнього рівня оптимальних значень після двох перших місяців лікування. При контролі через 4 місяці після початку лікування також відмічено вірогідне зростання рівня 25(ОН)D в 2 рази, яке відповідало нормальним референтним значенням. У подальшому пацієнтів переводили на підтримуючу дозу препарату, яка становила 2000 Од і через 3 місяці було здійснено повторний контроль рівня 25(ОН)D. З'ясовано, що його рівень знаходився в межах нормальних референтних значень.

Паралельно досліджували рівень АТ рТТГ, зміни яких не було зафіксовано через 2 місяці після лікування антитиреоїдними препаратами з

використанням вітаміну D ($p > 0,05$), при контролі через 4 місяці після лікування зафіксовано вірогідне зниження концентрації АТ рТТГ в 1,7 разу з $10,01 \pm 1,94$ МО/л до $5,87 \pm 0,24$ МО/л ($p < 0,05$). Варто зазначити, що на тлі монотерапії антитиреоїдними препаратами (без використання препаратів вітаміну D) рівень АТ рТТГ вірогідно зменшувався тільки через 6 місяців після початку лікування.

Аналогічні зміни спостерігали при аналізі рівнів АТПО на тлі комбінованої терапії антитиреоїдними препаратами з вітаміном D. Через два місяці після початку антитиреоїдної терапії з додаванням препаратів вітаміну D, вірогідних змін концентрації АТПО не спостерігали, а через чотири місяці після лікування було виявлено вірогідне зменшення рівня АТПО порівняно з початковими значеннями в 1,75 разу з $256,73 \pm 17,92$ МО/мл до $146,31 \pm 11,13$ МО/мл ($p < 0,05$). Таким чином, комбінація антитиреоїдної терапії з препаратами вітаміну D сприяла нормалізації рівня 25(OH)D через 2 місяці після лікування, а вірогідне зниження рівнів АТПО та АТ рТТГ спостерігали при контролі через 4 місяці після лікування. Варто зазначити, якщо рівень АТ рТТГ знижується і при монотерапії антитиреоїдними препаратами, то на рівень АТПО тиреостатичні препарати не впливають, на відміну від комбінації останніх з препаратами вітаміну D.

Обґрунтування ефективності застосування персоналізованих алгоритмів діагностики та лікування автоімунної орбітопатії за хвороби Грейвса.

Тиреоїд-асоційована орбітопатія (ендокринна орбітопатія, орбітопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія) – органоспецифічне прогресуюче хронічне автоімунне захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів

і сполучної тканини, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу [137, 138, 139, 140, 141, 142, 143].

Відомо, що автоімунний запальний процес у м'яких ретробульбарних тканинах може розвинути за різного тиреоїдного статусу [144], але у більшості пацієнтів ТАО асоціюється з ХГ (90-95 %). За АІТ ТАО розвивається у 5 % хворих (як у еутиреоїдних, так і у гіпотиреоїдних пацієнтів) і в 5 % – на тлі нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і за відсутності автоімунної патології в анамнезі [475, 476]. Загальна поширеність ТАО в європейській популяції досить висока (10 на 10 000 осіб). Кожного року це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб. Вкрай тяжкий перебіг розвивається майже у 9 % випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку нейропатії зорового нерва. Жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки, переважно в працездатному віці 40-60 років [149, 479].

Лікування ТАО за ХГ наразі залишається однією із надзвичайно актуальних і складних мультидисциплінарних проблем. Вибір тактики лікування залежить від тяжкості клінічних проявів і передбачає, в першу чергу, ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) з подальшим лікуванням ТАО [480]. Із 1960 р. стероїдна терапія залишається першою лінією лікування ТАО [172, 173, 174]. За протоколами Європейської групи з вивчення ендокринної орбітопатії (EUGOGO) для комплексного лікування хворих середнього та тяжкого ступеня важкості рекомендують імуносупресивну терапію препаратами глюкокортикоїдів [2, 25, 177]. Крім того, можливе також поєднання останніх з цитостатичними препаратами та інгібіторами тирозинкінази [149, 475, 476].

Одним із основних завдань нашого дослідження була оптимізація алгоритмів діагностики ТАО, схеми її лікування та профілактики.

Для виконання цього завдання у хворих з ТАО при ХГ здійснено клінічне обстеження, виконані лабораторні (гормональні та імунологічні) обстеження, а також вивчено вміст Se та вітаміну D. Проведено порівняння

ефективності методів інструментальної діагностики орбіт – УЗД та МРТ, досліджено ефективність комплексного медикаментозного лікування ТАО, яке включало пульс-терапію глюкокортикоїдами в різних режимах застосування в комбінації з препаратами селену та вітаміну D. Вивчено ефективність хірургічного лікування (тиреоїдектомії) ХГ в контексті її впливу на перебіг АО.

Серед загальної кількості хворих на ХГ (1854 особи), ТАО спостерігали у 409 (22,06 %) пацієнтів, серед яких було 298 жінок і 111 чоловіків. Вік хворих з ХГ та ТАО коливався від 18 до 79 років і, в середньому, складав $48,42 \pm 1,37$ року.

Серед хворих з ТАО переважали пацієнти молодого та середнього віку, які становили 32,27 % та 38,87 % (в сумі – 71,14 %) від всієї кількості хворих. Такий розподіл повністю збігався з розподілом пацієнтів із ХГ, де частка таких хворих становила, відповідно, 40,08 % і 35,35 % (в сумі – 75,43%). Не було жодного випадку ТАО серед пацієнтів дитячого віку, а кількість хворих старечого віку становила 1,95 % проти 0,38 % в загальній групі хворих з ХГ (див. розділ Клінічна характеристика хворих).

Вивчення анамнезу хвороби дозволило визначити час встановлення діагнозу ТАО в контексті діагностування ХГ. В найбільшому відсотку випадків (67,97 %) діагноз ТАО був встановлений одночасно з діагнозом ХГ, в 14,18 % випадків – протягом року після виявлення ХГ, через 2 роки і більше – у 13,94 % випадків. У однієї пацієнтки ТАО розвинулась через 10 років після хірургічного лікування ХГ. Тільки в 3,9 % випадків діагноз ТАО був встановлений за рік перед зафіксованим дебютом ХГ, коли ТАО була розцінена як патологія, що виникла на тлі автоімунного тиреоїдиту – у хворих була відсутня клініка тиреотоксикозу та характерні зміни гормонального статусу. Цікаво, що за даними досліджень В.А. Олійника (1988 рік), ТАО переважно розвивалась вже після хірургічного лікування (на той час – субтотальної резекції ЩЗ) [477], після якої залишались культі, що були «мішенню» для антитиреоїдних автоантитіл, в тому числі АТ рТТГ.

За результатами опитування більшість хворих (67,97 %) оцінили свій стан здоров'я, як поганий а 32,03 % хворих, як задовільний. Усі хворі скаржились на зміну зовнішності та зниження працездатності. На погіршення настрою і здатність запам'ятовувати інформацію скаржились 83,13 % хворих, а емоціональну лабільність відмічали 78,48 % пацієнтів.

Основні скарги пацієнтів з ХГ та ТАО були на вип'ячування очних яблук – дво- й однобічний екзофтальм (89,73 % і 8,07 %), слезотечу (89,97 %), відчуття піску в очах (83,13 %), світлобоязнь (79,95 %), печію (78,48 %), набряки повік (51,59 %), ретробульбарний біль (45,47 %) та зменшення гостроти зору (28,00 %).

Тяжкість клінічного перебігу орбітопатії визначали за загальноприйнятою класифікацією G. Werner – NOSPECS (див. розділ Матеріали і методи дослідження). Аналіз тяжкості перебігу ТАО, залежно від віку хворих, дозволив підсумувати, що в усіх вікових групах хворих, окрім групи хворих 76-90 років, чисельно переважали пацієнти з III (a, b, c) стадією за NOSPECS. Так, серед хворих 18-25 років частка таких хворих становила 83,33 %, 26-44 років – 62,87 %, 45-60 років – 61,09 %, 61-75 років – 52,32 %. Частка таких хворих у групі пацієнтів, віком 76-90 років, становила 37,5 %. Більш тяжку стадію – IV (a, b, c) – не спостерігали взагалі у молодих пацієнтів, віком 18-25 років, частка таких хворих у віковій групі 26-44 років становила 14,39 %, в групі 45-60 років – 14,46 %, в групі 61-75 років – 40,69 %, в групі 76-90 років – 50 %. V стадію зафіксовано всього у двох хворих, віком 45-60 років. Отримані дані дозволяють зробити припущення, що з віком наростає тяжкість клінічних проявів ТАО.

Визначення активності ТАО за CAS продемонструвало, що більш ніж у половини хворих (55,75 % випадків) спостерігали активну форму ТАО (> 3 балів) за CAS.

У рамках нашого дослідження оцінювали ефективність інструментальних методів дослідження ТАО. Проведено порівняння результатів УЗД та МРТ орбіт у хворих із ТАО при ХГ.

За результатами УЗД орбіт, у всіх обстежених хворих зафіксовано нормальне розташування кришталика та нормальні розміри ХРК. Субдуральний простір зорового нерва також був незмінений у 100 % пацієнтів. набряк жирової клітковини РБП спостерігали у 49 хворих з активною формою ТАО, а його поєднання з набряком повік – у 4 пацієнтів; фіброз жирової клітковини – у 21 пацієнта, його поєднання з фіброзом м'язів – у 30 пацієнтів. Розміри ПМ орбіти знаходились у межах референтних значень, незважаючи на те, що у 49 пацієнтів спостерігали активну форму ТАО. Необхідно зазначити, що структура м'язів була гіпоехогенною у 100 % хворих.

Надалі було порівняно результати УЗД та МРТ, отримані у хворих з активною формою ТАО. Порівнювали розміри ЖК РБП та товщину ПМ орбіт, отриманих за допомогою різних інструментальних методів дослідження. При порівнянні розмірів ПМ орбіти, отриманих за допомогою УЗД та МРТ, виявлено, що вони вірогідно відрізняються. Так, розміри внутрішнього ПМ правого ока за УЗД були в 1,68 разу менші, ніж за даними МРТ ($p < 0,05$); розміри внутрішнього ПМ лівого ока за УЗД були в 1,74 разу менші, ніж за результатами МРТ ($p < 0,05$); розміри зовнішнього ПМ правого ока також були меншими за даними УЗД, ніж МРТ в 2,07 разу, а зовнішнього ПМ лівого ока в 2,09 разу. Аналогічні розбіжності у результатах УЗД та МРТ були отримані при аналізі вимірів розмірів верхніх і нижніх прямих м'язів орбіт. Розміри верхнього ПМ правого ока, за результатами УЗД, були менші в 2,44 разу порівняно з результатами МРТ ($p < 0,05$); відповідно розміри верхнього ПМ лівого ока – в 2,45 разу ($p < 0,05$); розміри нижнього ПМ правого ока – в 1,94 разу ($p < 0,05$); розміри нижнього ПМ лівого ока – в 2,02 разу ($p < 0,05$). Таким чином, порівняння точності двох методів у визначенні розмірів ПМ орбіт дозволяють зробити висновок про низьку точність вимірювання ПМ методом УЗД орбіт порівняно з МРТ, за якої розміри ПМ були вірогідно більшими.

Отримані результати дозволили дійти висновку, що УЗД орбіт є достатньо точним методом для вимірювання розміру ЖК РБП, який однак не відображає реальну товщину ПМ орбіт, для вимірювання яких МРТ має значну перевагу. Отримані результати збігаються з даними інших дослідників, які вказують, що основними недоліками УЗД, порівняно з МРТ, є низька точність у встановленні об'єму м'язів, яку пов'язують з фіброзом, що часто має місце при ТАО і ускладнює їхнє «розмежування» [453, 478, 479], а також з тим, що МРТ надає можливість знайти найтовстіший відділ м'яза, тоді як УЗД обмежене кутами огляду [480]. Також вважається, що УЗД є менш точним методом для візуалізації задньої частини орбіти [479] та кісткової архітекtonіки, порівняно з МРТ. Загалом, більшість дослідників вважають, що УЗД та МРТ не можуть замінити один одного, але з клінічної точки зору, їхнє поєднання може допомогти в повній оцінці цього складного захворювання. На жаль, МРТ є менш доступним методом, ніж УЗД, в зв'язку з її високою вартістю, тому на практиці лікарі частіше користуються результатами УЗД орбіт, які також можуть бути використаними для оцінки прогресування або ремісії орбітопатії [463, 480].

Наступним етапом дослідження було вивчення ефективності хірургічного лікування ХГ в контексті її впливу на перебіг ТАО на підставі дослідження клінічної картини ТАО і концентрації АТ рТТГ в різні строки після тиреоїдектомії. При ТАО за ХГ центральною мішенню імунної реактивності є орбітальні фібробласти, що експресують відносно високий рівень функціонального рецептора ТТГ. Дослідження останніх років виявили, що стимулюючі АТ до рТТГ зв'язуються з рТТГ, який також взаємодіє з рецепторами ІФР-1 на поверхні тиреоцитів, а також на орбітальних фібробластах, у результаті чого відбувається активація сигнальних шляхів рецептора ІФР-1 та рТТГ з подальшим розвитком патологічного процесу [141]. Тому лікування ХГ з ТАО передбачає обов'язкове досягнення стану стійкого еутиреозу з подальшим лікуванням ТАО за останніми протоколами EUGOGO від 2021 року [24]. На жаль, не

завжди вдається досягти імунологічної ремісії на тлі тривалої медикаментозної терапії: у частини хворих зберігається висока концентрація АТ рТТГ, яка часто поєднується з великими розмірами зоба. В таких випадках обирають хірургічне лікування в об'ємі ТЕ для швидкої ліквідації тиреотоксикозу, усунення компресії органів шиї та мішені для антитиреоїдних антитіл [7, 8, 9, 10]. Залишаються питання, в якій частини хворих нормалізується стан очей після виконання тиреоїдектомії та коли ми можемо очікувати зменшення антитиреоїдних антитіл після хірургічного втручання (тиреоїдектомії), для ефективнішого лікування орбітопатії.

Досліджено групу хворих, яким було виконано хірургічне лікування в об'ємі тиреоїдектомії. Після ТЕ хворим призначали препарати тиреоїдних гормонів (левотироксин) для компенсації післяопераційного гіпотиреозу. Згідно з поставленою метою дослідження, через 6, 12, 24, 36 місяців після хірургічного лікування були досліджені: клінічний перебіг ТАО, рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТ рТТГ.

Після ТЕ зафіксовано покращення клінічного перебігу ТАО у частини пацієнтів. Так, виявлено зменшення кількості пацієнтів з IV стадією орбітопатії (від 24,28 % до 11,43 %) та V стадії орбітопатії (від 1,43 % до 0 %) відповідно, збільшилась частина хворих із II стадією (від 14,28 % до 25,71 %) за NOSPECS. Такі ж результати отримані і при перерозподілі пацієнтів за ступенем активності орбітопатії за CAS: у 14,3 % пацієнтів зникли спонтанні ретробульбарні болі, периорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. За даними екзофтальмометрії, у 14,28 % пацієнтів зафіксовано зменшення екзофтальму, але це не впливало на загальні результати, в цілому по групі. За допомогою УЗД орбіт встановлено, що товщина хоріоретинального комплексу вірогідно не змінювалась протягом 12 місяців після тиреоїдектомії, як і товщина РБК.

Також після тиреоїдектомії поступово зменшувалась (аж до повної ліквідації) активність автоімунного процесу, підтвердженням чого було

зниження концентрації АТ рТТГ: в 2 рази (з $18,01 \pm 2,96$ МО/л до $9,12 \pm 2,10$ МО/л; $p > 0,05$) через 6 місяців і в $6,40 \pm 0,80$ МО/л через 12 місяців ($p < 0,05$).

Треба зазначити, що рівні АТ рТТГ через 36 місяців після ТЕ складав $0,61 \pm 0,01$ МО/л, не перевищували значення осіб контрольної групи і входив до нормального референсного інтервалу. Отримані нами результати збігаються з даними інших досліджень і підтверджують, що тотальна тиреоїдектомія може мати сприятливий ефект, викликаючи поліпшення очних ознак і симптомів у випадках ТАО за ХГ [481].

Наразі, найпоширенішим препаратом, що використовується для тривалого лікування хворих на ХГ з орбітопатією в активній фазі, є метилпреднізолон [129, 161, 162]. У більшості досліджень обговорюється можливість його використання в дозах від 125 до 250 мг/добу, внутрішньовенно з наступним застосуванням таблетованої форми в добовому дозуванні від 1 до 1,5 мг/кг маси тіла за «альтернуючою» схемою впродовж 8-24 тижнів. Застосовують також пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 500 мг/добу 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів зі зниженням дози до 250 мг/добу 1 раз на тиждень ще впродовж 6 тижнів. Деякі автори вказують на нестійкий ефект такого лікування та великий ризик розвитку ускладнень, зокрема, печінкової недостатності, підвищення артеріального тиску, порушень вуглеводного обміну [129, 161, 163, 164].

Згідно із поставленими завданнями дослідження, було вивчено ефективність лікування ТАО за допомогою різних схем застосування ГК, а також ефективність комплексного лікування, яке включало використання ГК в поєднанні з препаратами вітаміну D. У дослідженні взяли участь 155 пацієнтів з ХГ, ТАО та еутиреозом (на фоні антитиреоїдної терапії чи з компенсованим післяопераційним гіпотиреозом), 15 з яких отримували лікування таблетованими препаратами преднізолону (група 1), 68 пацієнтів – внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном (група 2), 32 – внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном в поєднанні з

препаратами вітаміну D (група 3) і 40 пульс-терапію метилпреднізолоном після тиреоїдектомії (група 4). Порівняльний аналіз ефективності різних схем медикаментозного лікування полягав у вивченні змін клінічного перебігу ТАО, результатів інструментальних методів дослідження - УЗД/МРТ орбіт та оцінці рівнів АТ рТТГ в різні терміни після лікування.

За даними клінічного обстеження, у пацієнтів всіх груп вже через 3 місяці після початку лікування зменшилась кількість скарг, особливо на сльозотечу у 54,84 % хворих, відчуття «піску» в очах – у 54,19 % хворих, світлобоязнь – у 63,87 % хворих і спонтанні ретробульбарні болі – у 74,84 % хворих. Через 6 місяців такі скарги були тільки у 3,22 % з групи пацієнтів, яких лікували таблетованими препаратами преднізолону. В групах хворих, які отримували пульс-терапію як окремо, так і в комбінації з препаратами вітаміну D, а також після тиреоїдектомії такі скарги вже не фіксували. набряк повік через 6 місяців після лікування зберігався у 4,52 % хворих із загальної кількості, які лікувались таблетованими препаратами преднізолону (група 1) і тільки у 1,93 % хворих цієї ж групи через 12 місяців. У хворих 2, 3 та 4 груп зафіксовано зменшення набряку повік через 6 місяців після лікування у 80,64 % хворих. У результаті клінічні симптоми ТАО перед і після лікування проявлялись у зменшенні розмірів екзофтальму, покращенні рухливості очей, зникненні диплопії та хемозу в групах 2, 3, 4. Щодо лагофтальму, то після лікування його не було зафіксовано у 100 % хворих.

Аналізуючи результати вимірювання товщини РБК за допомогою УЗД, можна підсумувати, що в усіх групах хворих ні через 6, ні через 12 місяців після лікування за різними схемами, не спостерігали вірогідних змін у розмірах РБК ($p > 0,05$). Треба зазначити, що отримані нами дані не співпадали з клінічною оцінкою результатів лікування. Таке «розходження» результатів клінічної картини та результатів вимірювання РБК за допомогою УЗД орбіт на тлі лікування ГК пояснюється тим, що при УЗД можна виміряти лінійні (передньо-задні) розміри ока, але виникають певні складнощі у вимірі, безпосередньо, об'єму РБК.

Відомо, що МРТ орбіт є точним методом вимірювання розмірів ПМ очей, яка дозволила більш прецизійно визначити зміни їхніх розмірів для оцінки результатів отриманого лікування і порівняння їхньої ефективності. Отримані результати засвідчили часткове зменшення набряку ПМ орбіт у групі хворих, яких лікували таблетованими препаратами преднізолону (група 1) – при контролі через 6 і 12 місяців після лікування – вірогідне зменшення набряку спостерігали тільки у внутрішньому та зовнішньому, а також нижньому м'язах правого ока і у верхньому ПМ лівого ока ($p < 0,05$). В групах 2, 3 і 4 зменшення набряку зафіксовано в усіх ПМ як правого, так і лівого ока. Вірогідне зменшення розмірів останніх ($p < 0,05$) зафіксовано вже через 6 місяців після лікування і ця тенденція зберігалась надалі, що підтверджувалось при контролі через 12 місяців. Таким чином, результати МРТ орбіт підтвердили ефективність лікування ТАО методом в/в пульс-терапії ГК за запропонованими схемами дозування і тривалості лікування.

Наше дослідження підтвердило наукові дані, що УЗД орбіт не є пріоритетним методом контролю стану очей під час терапії ТАО, оскільки не дозволяє точно виміряти об'єм РБК і унеможливорює оцінку динаміки зменшення набряку РБК в процесі медикаментозного лікування ТАО. Очевидно, що інформативнішим методом для контролю результатів лікування ТАО є МРТ м'язів очей, яке дозволяє максимально точно виміряти товщину м'яза та оцінити зменшення його набряку в процесі терапії глюкокортикоїдами [424].

Вивчення динаміки АТ рТТГ в процесі терапії ГК продемонструвало в групах 1, 2, 3 вірогідне ($p < 0,05$) зниження титрів АТ рТТГ, яке відбувалось протягом 6 місяців після терапії ГК, надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і ми не спостерігали його подальшого зменшення при контролі через 12 міс. ($p > 0,05$). У пацієнтів 4 групи рівень АТ рТТГ був найвищим перед початком лікування, вірогідно зменшувався протягом всього періоду спостереження ($p < 0,05$), а при контролі через 12 місяців був вірогідно нижчим за показники інших груп ($p < 0,05$). Таким чином, отримані дані підтверджують результати

наших попередніх досліджень, в яких ми спостерігали зменшення рівня АТ рТТГ та регрес клінічних проявів ТАО після хірургічного лікування ХГ. Можна констатувати, що терапія ТАО метилпреднізолоном після тиреоїдектомії є ефективнішою через відсутність «мішені» для продукції АТ рТТГ і їхнього швидшого зменшення протягом 12 місяців.

Розробка математичної моделі прогнозу розвитку ТАО при хворобі Грейвса та створення оптимізованих персоналізованих алгоритмів їх діагностики й лікування на основі даних структурного стану щитоподібної залози, імунологічних і метаболічних показників, що дозволить значно покращити результати лікування та запобігти розвитку ускладнень.

Математичне моделювання в біології та медицині бере свій початок з 80-х років XIX століття, відколи вже стали неадекватними суто експериментальні дослідження і застосовується для детального вивчення біосередовищ, оскільки найбільш ефективним засобом їх дослідження є математичне моделювання. В сучасних медичних дослідженнях застосування математичного моделювання є актуальним, оскільки об'єкти дослідження є складними стохастичними системами з великою кількістю пов'язаних елементів. У випадках, коли знання про структуру системи, механізм її функціонування, виникаючі явища можуть вплинути на прийняття рішень, доцільно використовувати методи математичного моделювання. Це диктує необхідність застосування методів ймовірнісно-статистичного моделювання та багатовимірного статистичного аналізу. Математичні моделі дають можливість не тільки обробляти дані досліджень, а й виявляти структуру складних взаємозв'язків між компонентами досліджуваних ознак [482].

Ми застосували метод математичного моделювання задля вивчення можливості математичного прогнозування розвитку ТАО при хворобі Грейвса, оскільки важливим є не тільки адекватне лікування ХГ та ТАО,

засноване на глибокому розумінні патогенетичних особливостей хвороби, а й прогнозування ризиків розвитку ТАО в кожному конкретному клінічному випадку. Розробка математичної моделі прогнозування розвитку ТАО уможливило розрахувати з більшою чи меншою мірою вірогідності у даного пацієнта розвиток ТАО, тим самим дозволяючи розробити та забезпечити відповідні профілактичні заходи.

Таким чином, одним із завдань нашого дослідження було обґрунтувати підходи до прогнозування розвитку та прогресування ТАО при ХГ, використовуючи метод множинної логістичної регресії. На основі виконаних клінічних досліджень було побудовано математичну модель регресійної залежності індексу ймовірності розвитку орбітопатії від рівня гормонів (ТТГ), АТ рТТГ, 25 гідроксिवітаміну D3 та селену:

$$Y = 0,152 \times \text{АТрТТГ} - 0,004 \times \text{D3} + 0,0023 \times \text{Селен} + 0,853 \\ \times \text{ТТГ} - 1,01$$

Побудована модель бінарної багатofакторної логістичної регресії є адекватною, демонструє високий рівень бінарної класифікації (AUC = 0,849) та забезпечує точність прогнозування належності до групи «з автоімунною орбітопатією» – на рівні 91,4 %.

Модель дозволяє обчислювати ймовірність розвитку автоімунної орбітопатії для окремого пацієнта за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Таким чином, запропонована модель дозволяє виявляти у пацієнтів схильність до ТАО у більш ніж 90 % на ранніх стадіях, що значно посилює ефективність профілактичних заходів лікування і дає змогу в перспективі значно знизити рівень цього інвалідизуючого ускладнення.

Узагальнення отриманих результатів ультразвукових, цитологічних, цитохімічних, імуноцитохімічних і гістологічних досліджень дозволили

розробити алгоритми діагностики передопераційної діагностики вузлових утворень ЩЗ за ХГ і оптимізувати алгоритм лікування ХГ на основі клініко-імунологічних показників.

Алгоритм передопераційної діагностики вузлових утворень ЩЗ за ХГ було створено з огляду на певні проблеми, оскільки за результатами УЗД із 195 пацієнтів показання до проведення ТАПБ мали лише 42,05 %. У 26,67 % випадків у хворих не виявляли вузлових утворень, а в 31,28 % останні не мали УЗ-ознак малігнізації. Таким чином, при виявленні вузлових утворень у пацієнтів з ХГ необхідним є проведення ТАПБ навіть тих, які не мають типових ехографічних ознак малігнізації. Також було з'ясовано, що цитологічне дослідження підтвердило наявність карциноми тільки в 34,15 % випадків РЩЗ, встановленого за даними патоморфологічного дослідження. Оскільки цитологічні характеристики епітелію практично не відрізняються у високодиференційованих ПК і фолікулярних карцином та аденом, цитологічне заключення буде виглядати, як «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III), що ми і спостерігали в даному дослідженні. Крім того, в випадках наявності мікрокарцином, злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктів при проведенні ТАПБ. Складність цитологічної діагностики ВУ ЩЗ при ХГ можна частково подолати проведенням більшої кількості пункцій різних ділянок вузла та більшої кількості вузлів, навіть тих, які не мають підозрілих ехографічних характеристик. На основі отриманих результатів та їхнього аналізу було розроблено новий алгоритм передопераційної діагностики вогнищевих утворень при ХГ, який передбачає проведення ТАПБ при всіх вузлових утвореннях за ХГ, навіть якщо вони не мають ехографічних ознак малігнізації. При результатах категорії BSRTC I-II рекомендовано продовжити лікування ХГ згідно із запланованим раніше; при результатах категорії BSRTC II-IV рекомендовано повторити ТАПБ через 4-6 міс. Якщо повторно отримано результати BSRTC I-II – медикаментозне лікування можна продовжувати, а при результаті BSRTC III-IV – необхідно проводити

хірургічне лікування ХГ через високий ризик РЩЗ. При результатах ТАПБ, які відповідають категорії BSRTC V-VI, одразу рекомендують хірургічне лікування, як і у випадках відсутності ХГ (розділ 9, рис. 9.2.1).

Таким чином, результати виконаного дослідження поглиблюють наші уявлення щодо особливостей структурного стану ЩЗ за ХГ, особливостей цитологічних, імуно-цитохімічних і морфологічних характеристик доброякісних та злоякісних новоутворень і проблемних питань передопераційної діагностики раку ЩЗ при ХГ. Запропоновані шляхи вирішення цих питань дозволять оптимізувати передопераційну діагностику РЩЗ за ХГ, що очікувано приведе до покращення результатів лікування пацієнтів.

Виконані клінічні дослідження також дозволили оптимізувати алгоритм лікування ХГ на основі даних гормональних та імунологічних показників хворих. Запропонований нами алгоритм має такі необхідні властивості, як визначеність, масовість, дискретність і результативність.

Запропонований алгоритм передбачає обов'язковий моніторинг як рівнів тиреоїдних гормонів і ТТГ, так і обов'язкове визначення АТ рТТГ в процесі медикаментозного лікування ХГ, незалежно від наявності ТАО. За результатами нашого клінічного дослідження, перший контроль рівня АТ рТТГ доцільно проводити не раніше, ніж через 6 місяців після початку лікування, оскільки їхнє вірогідне зменшення/стабілізація відмічаються саме в цей термін. Вірогідно доведено, що титри АТ рТТГ знижуються через 6 місяців після початку лікування як у пацієнтів зі стійкою ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання, однак у пацієнтів з рецидивами тиреотоксикозу рівні АТ рТТГ значно перевищують нормальні значення як на початку, так і через 6 міс. після медикаментозного лікування. У хворих з клінічною/гормональною ремісією захворювання рівень АТ рТТГ через 6 міс. після антитиреоїдної терапії досягав мінімальних рівнів – $4,13 \pm 1,05$ МО/л, але при цьому перевищував референтні лабораторні значення (1,75 МО/л), що не впливало на стійкість ремісії ХГ (див. розділ 5).

Як впливає з результатів нашого дослідження, через 12 міс. після антитиреоїдної терапії припиняється подальше зменшення рівнів АТ рТТГ і саме в цей термін можна зробити прогноз щодо подальшого перебігу захворювання: рівень АТ рТТГ (загальних) вищий ніж 17 МО/л через 12 міс. після безперервного медикаментозного лікування ХГ є предиктором рецидивування хвороби і вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії. Концентрація загальних АТ рТТГ на рівні 4,13 МО/л, незважаючи на референтні лабораторні значення, може вважатись показником імунологічної ремісії ХГ.

Узагальнюючи отримані результати, можна аргументовано запропонувати доповнити класичне медикаментозне лікування ХГ моніторингом АТ рТТГ через 6 та 12 міс. після початку тиреостатичної терапії. Спираючись на результати дослідження, що тільки через 6 міс. після початку терапії відбувається вірогідне зниження АТ рТТГ, їхній контроль у більш ранні строки є неінформативним і, таким чином, недоцільним. Через 12 міс. після лікування на основі значень АТ рТТГ можна спрогнозувати подальший перебіг захворювання: концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/мл може свідчити про імунологічну ремісію ХГ, а значення АТ рТТГ ≥ 17 МО/мл після довготривалої антитиреоїдної терапії, є предиктором розвитку рецидиву захворювання і, в такому випадку, необхідно виконувати хірургічне лікування ХГ чи радіойодтерапію (рис. 9.2.2. Див Додаток Б).

Результати виконаного дослідження поглибили теоретичні знання щодо ролі вітаміну D у розвитку ХГ і тиреоїд-асоційованої орбітопатії, що дозволило розробити алгоритм призначення препаратів вітаміну D, заснований на розумінні того, що тільки через 4 місяці їх використання відбувається вірогідне зменшення антитиреоїдних антитіл, яке сприяє ремісії захворювання. Використання препаратів вітаміну D за зазначеним алгоритмом очікувано призведе до покращення результатів лікування пацієнтів з ХГ.

Таким чином, результати вивчення динаміки змін антитиреоїдних антитіл (АТПО, АТ рТТГ) в процесі медикаментозного лікування, а також після хірургічного лікування ХГ дозволили удосконалити і персоналізувати існуючі протоколи лікування ХГ і ТАО, що дозволить попередити розвиток рецидивів ХГ (при плануванні зменшення дози антитиреоїдних препаратів чи їх відміні) і тиреоїд-асоційованої орбітопатії, а поглиблене вивчення ролі метаболічних показників, таких як Se і вітамін D – оптимізувати персоналізоване лікування пацієнтів, що дозволить покращити його результати.

У підсумку можна зазначити, що завдяки комплексному вивченню етіологічних чинників захворювання, особливостей клінічного перебігу хвороби Грейвса, морфо-функціонального стану щитоподібної залози, імунологічних та метаболічних показників та чинників розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії, розроблено науково обґрунтовані критерії їхньої діагностики та оптимізовано алгоритми персоналізованого лікування, які дозволяють суттєво покращити його результати та посилити ефективність профілактичних засобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено науково-теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження клінічного перебігу, морфофункціонального стану щитоподібної залози, імунних і метаболічних показників, що слугувало фундаментом для вирішення актуальної науково-практичної проблеми клінічної ендокринології – створення нових та удосконалення існуючих алгоритмів діагностики та лікування хвороби Грейвса і асоційованої з нею орбітопатії, а також математичної моделі прогнозування її розвитку, що дозволило вдосконалити персоналізований підхід до лікування, підвищити ефективність профілактичних заходів.

1. Дослідження структури ЩЗ у пацієнтів із ХГ дозволило встановити, що дифузний зоб мав місце у 53,33% хворих, багатовузловий зоб – у 25,48% хворих, солітарні вузли виявлено в 15,99%, а у 5,20% хворих зоб не визначався. За даними гістологічного дослідження серед доброякісних вузлових утворень ЩЗ переважали кісти/нодулярна гіперплазія і аденоматозні вузли, які склали, відповідно, 34,47% і 25,43%; поширеність раку ЩЗ на тлі ХГ складала 10,54%, з яких папілярну карциному виявлено в 91,28%, фолікулярну – в 6,15%, медулярну – в 2,57% випадків.

2. Доведено, що в передопераційній діагностиці раку ЩЗ на тлі ХГ, цитологічні дослідження дозволяють встановити атипію неясного генезу та фолікулярну неоплазію в 14,63% випадків, підозру на малігнізацію або карциному – тільки в 50,00% випадків гістологічно підтверджених карцином. На підставі отриманих результатів розроблено та впроваджено алгоритм передопераційної діагностики раку ЩЗ при ХГ, який дозволяє підвищити її ефективність.

3. З'ясовано, що частота випадково виявлених папілярних карцином при ХГ складає 2,5%. Доведено, що ВПТК є мікрокарциномами, які характеризуються мінімальними інвазійними властивостями. За

результатами післяопераційного тривалого спостереження не зафіксовано локальних або регіонарних рецидивів ВПТК незалежно від того, отримували чи ні пацієнти лікування радіоїодом, що ставить під сумнів доцільність використання радіоїодтерапії за наявності ВПТК на тлі ХГ.

4. У хворих із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед початком лікування вірогідно перевищують показники групи порівняння (хворі з ТА) ($274,00 \pm 43,70$ МО/мл проти $10,04 \pm 1,23$ МО/мл; $p < 0,05$) та не змінюються у процесі антитиреоїдної терапії; рівні АТ рТТГ також вірогідно перевищують показники групи порівняння ($10,41 \pm 0,80$ МО/л проти $0,54 \pm 0,07$ МО/л; $p < 0,05$) та зменшуються лише через 6 міс. після початку антитиреоїдної терапії у 60,96% пацієнтів, незалежно від наявності/відсутності ТАО, надалі їх рівень стабілізується, що підтверджується результатами контролю через 12 місяців від початку лікування.

5. У хворих із рецидивуючим перебігом ХГ на тлі тривалої антитиреоїдної терапії порівняно з пацієнтами зі стійкою ремісією ХГ виявлено вірогідно більші розміри зоба ($39,27 \pm 4,63$ см³ проти $22,02 \pm 1,98$ см³; $p < 0,05$) і рівні АТ рТТГ як на початку лікування ($24,27 \pm 2,86$ проти $12,28 \pm 3,57$ МО/л; $p < 0,05$), так і через 6 місяців безперервної антитиреоїдної терапії ($17,22 \pm 3,37$ МО/л проти $4,13 \pm 1,05$ МО/л; $p < 0,05$), що свідчить про необхідність врахування значень АТ рТТГ для корекції/припинення антитиреоїдної терапії, а також при плануванні терапії радіоїодом чи хірургічного лікування.

6. Доведено, що рівень АТ рТТГ у хворих з ТАО через 6 місяців після ТЕ зменшується в 2 рази ($p < 0,05$), через 12 місяців в 2,8 разу ($p < 0,05$), через 24 місяці зафіксовано зниження рівня АТ рТТГ в 30 разів, при чому отриманий результат не відрізнявся від рівня контрольної групи хворих з ТА. Зменшення активності автоімунного процесу призвело до регресії клінічних симптомів ТАО в 14,3% випадків. Отримані результати доцільно

враховувати при плануванні медикаментозного лікування пацієнтів з ТАО після ТЕ.

7. Встановлено, що у пацієнтів із ПРХГ рівень АТ рТТГ перевищує показники хворих із маніфестною ХГ в 1,7 разу ($24,93 \pm 3,06$ МО/мл проти $14,20 \pm 2,04$ МО/мл; $p < 0,05$) і не знижується на тлі медикаментозного лікування рецидиву тиреотоксикозу. Стійке підвищення рівня АТ рТТГ впродовж антитиреоїдної терапії ПРХГ може свідчити про її безперспективність через відсутність динаміки зниження зазначеного показника і, як наслідок, неможливість досягнення імунної ремісії захворювання.

8. Встановлено, що концентрація прозапальних ІЛ-1 β у пацієнтів із ХГ, незалежно від наявності ТАО, вірогідно перевищує показник контрольної групи здорових осіб (в 10,27 рази – у групі з ТАО, в 2,36 рази – у групі без ТАО). У пацієнтів з активною стадією ТАО на тлі ХГ рівень ІЛ-1 β вірогідно перевищує показник пацієнтів без ТАО в 4,36 разу, що може вказувати на специфічність даного цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Рівень протизапальних ІЛ-10 у пацієнтів із ХГ також перевищує у 4 рази показник контрольної групи здорових осіб, незалежно від наявності ТАО. Відсутність взаємозв'язку між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-1 β у пацієнтів з ХГ і ТАО є підтвердженням висновку, що дія ІЛ-10 при ХГ не спрямовується на пригнічення прозапальних цитокінів.

9. Доведено, що у переважної більшості пацієнтів із ХГ (72,58%) має місце селенодефіцит. Кореляційних зв'язків між рівнем Se і такими показниками, як АТ рТТГ і ТТГ у пацієнтів із ХГ (незалежно від наявності/відсутності ТАО) не виявлено. Встановлено, що застосування препаратів Se в добовій дозі 200 мкг приводить до нормалізації його вмісту в крові пацієнтів із ХГ лише через 6 місяців безперервного використання.

10. Доведено, що дефіцит вітаміну D має місце у 83,17% хворих із ХГ. Виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок показника АТ рТТГ із рівнем 25(OH)D у хворих з ТАО ($r = -0,19$; $p < 0,05$), що дозволяє вважати

дефіцит вітаміну D додатковим чинником у розвитку ТАО на тлі ХГ. Встановлено, що застосування препаратів вітаміну D у комплексній антитиреоїдній терапії ХГ призводить до нормалізації рівня 25(OH)D за 2 місяці лікування, а вірогідне зниження рівнів АТПО в 1,75 рази і АТ рТТГ в 1,70 рази відбувається через 4 місяці лікування.

11. Порівняння інформативності методів інструментальної діагностики ТАО при ХГ дозволило встановити, що в активній стадії ТАО доцільно використовувати МРТ, як більш прецизійний метод, оскільки УЗД орбіт дозволяє виявити фіброз або набряк РБК, оцінити стан кришталика, ХРК, субдурального простору зорового нерва, але не дозволяє чітко визначити розміри прямих м'язів орбіт, які є надважливими критеріями ефективності лікування ТАО.

12. Аналіз ефективності різних схем лікування ТАО при ХГ (преднізолон – per os, пульс-терапія метилпреднізолоном у поєднанні з препаратами вітаміну D), який полягав у порівнянні динаміки клінічної симптоматики ТАО, УЗД/МРТ орбіт та оцінці рівнів АТ рТТГ у різні терміни лікування, вперше встановив, що найкращі результати були отримані в групі хворих, яким було проведено тиреоїдектомію та пульс-терапію метилпреднізолоном.

13. Доведена ефективність математичної моделі бінарної багатофакторної логістичної регресії, що створена за методом дискримінантного аналізу. Формула моделі, яка враховує такі показники, як вміст ТТГ, АТ рТТГ, Se та 25(OH)D дозволяє оцінити з точністю 78% ризик активації автоімунних процесів в орбітах у пацієнтів із ХГ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З огляду на частоту недіагностованого раку ЩЗ на тлі ХГ на етапі передопераційної діагностики рекомендовано проводити ТАПБ за наявності вузлового/багатовузлового зоба навіть за відсутності ехографічних ознак малігнізації, оскільки злоякісні новоутворення у хворих із ХГ можуть не мати таких ознак. Враховуючи певні складнощі цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ на тлі ХГ, коли цитологічні характеристики епітелію практично не різняться у високо диференційованих ПК і фолікулярних карцином та аденом, цитологічний висновок може засвідчувати «фолікулярну неоплазію» (BSRTC-IV) або «атипію нез'ясованого генезу» (BSRTC-III), а також у випадках мікрокацином, коли злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктів ТАПБ, рекомендовано проведення більшої кількості пункцій різних ділянок вузла та більшої кількості вузлів, навіть тих, які не мають підозрілих ехографічних характеристик.

2. У випадках виявлення за результатом гістологічного дослідження ВПТК на тлі дифузного зоба в пацієнтів із ХГ призначення радіоїодтерапії є недоцільним через мінімальні інвазійні властивості таких карцином.

3. У процесі медикаментозного лікування пацієнтів із ХГ перше оцінювання рівнів АТ рТТГ рекомендовано здійснювати не раніше, ніж через 6 місяців від початку лікування. Для прогнозування ризику рецидиву тиреотоксикозу за ХГ рекомендується контроль рівнів АТ рТТГ через 12 міс. медикаментозної терапії: показники АТ рТТГ $4,13 \pm 1,05$ МО/л або менше можуть бути маркерами прогнозування імунної ремісії, і в такому випадку можливо продовжувати підтримуючу антитиреоїдну терапію або планувати її припинення. Показники АТ рТТГ $17,22 \pm 3,37$ МО/л або більше вказують на відсутність імунної ремісії та високу ймовірність розвитку рецидиву

захворювання, що обґрунтовує необхідність планування радикального лікування пацієнтів для запобігання розвитку ускладнень ХГ.

4. Пацієнтам із ПРХГ рекомендується проводити радіойодтерапію або повторне хірургічне лікування, оскільки медикаментозна терапія в таких випадках є безперспективною через відсутність зменшення рівнів АТ рТТГ, а отже, неможливість досягнення імунної ремісії захворювання.

5. Кожному пацієнту з ХГ рекомендовано визначення рівнів Se та вітаміну D, оскільки виражений селенодефіцит виявлено в 72,58% випадків, а дефіцит 25(OH)D – у 83,17%. Рекомендовано призначення препаратів Se в добовій дозі 200 мкг із тривалістю лікування щонайменше 6 місяців. Препарати вітаміну D у комплексній терапії ХГ необхідно призначати, виходячи з його індивідуального показника, з тривалістю лікування щонайменше 4 місяці. Нормалізація рівня 25(OH)D у хворих на ХГ сприяє зниженню вмісту АТ рТТГ через 4 місяці лікування, що дозволяє пришвидшити настання імунної ремісії.

6. До плану діагностичних заходів у хворих з ТАО на тлі ХГ рекомендовано включення УЗД орбіт як інформативного методу первинного оцінювання стану орбіт: виявлення в РБК фіброзу або набряку, оцінювання стану кришталика, ХРК, субдурального простору зорового нерва. Водночас необхідно враховувати обмеження можливостей цього методу для визначення чітких розмірів РБК, патологічних змін ПМ орбіт, надто в активній стадії ТАО, коли слід застосовувати МРТ орбіт, оскільки цей метод має вищу діагностичну точність.

7. Для прогнозування ризику розвитку ТАО на тлі ХГ доцільно використовувати вперше розроблену математичну модель бінарної багатофакторної логістичної регресії, формула якої враховує такі показники, як вміст ТТГ, АТ рТТГ, Se та 25(OH)D.

8. При лікуванні ТАО рекомендовано застосування пульс-терапії ГК у добовій дозі 750 мг № 4-5 один раз на 3-4 дні в комплексі з препаратами вітаміну D 2000-4000 МО на добу. У пацієнтів із великими

розмірами зоба та з високим титром АТ рТТГ пульс-терапію доцільно проводити після хірургічного лікування ХГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):694-717.
2. Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid: a Fundamental and clinical text.* 9th ed Philadelphia: Lippicott Williams Wilkins 2005; 474–85.
3. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1552–65.
4. Li HN, Li XR, Du YY, Yang ZF, Lv ZT. The association between Foxp3 polymorphisms and risk of Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jun; 11:392.
5. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul; 6(1):52.
6. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2) : 184.
7. Lima PC, Moura Neto A, Tambascia MA, Zantut Wittmann DE. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases. *ISRN Endocrinol.* 2013 May 25;2013:673146.
8. Yu GP, Li JCL, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid.* 2010;20(5): 465–73.
9. Дінець АВ, Фомін ПД, Гульчій МВ, Олійник ОБ, Цимбалюк СМ, Белан МВ. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса. *Український медичний часопис.* 2012; 3:136–8.

10. Ludgate M, Baker G. Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clin Exp Immunol*. 2002 Feb;127(2):193–8.
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.
12. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236–67.
13. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):365–75.
14. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016 Dec;26(12):1681–92.
15. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, Möller M. A prospective Investigation of Graves' disease and selenium: Thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J*. 2015 Jun;4(2):93–8.
16. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, Piantanida E, Premoli P, Ionni I, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2017 Mar;40(3):281–7.
17. Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2013 Nov;36(10 Suppl):15–20.
18. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake. Level of Selenium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final. 2000. 28 November.
19. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3160.

20. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep; 18(3):335–46.
21. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(31):e7700.
22. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):325–37.
23. Menconi F, Leo M, Sabini E, Mautone T, Nardi M, Sainato A, et al. Natural history of Graves' orbitopathy after treatment. *Endocrine*. 2017 Aug;57(2):226–33.
24. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43–G67.
25. Sisti E, Menconi F, Leo M, Profilo MA, Mautone T, Mazzi B, et al. Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jun;38(6):661–8.
26. Шляхтич С.Л. Оптимізація лікування дифузного токсичного зоба на підставі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання [автореф. дисертації]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»; 2017. 24 с.
27. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Medical and Surgical Journal*. 1835; 7:516–7.
28. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Dec; 39(12):1445–51.

29. Паньків ВІ. Практична тиреоїдологія. Донецьк: Видавець Заславський О. Ю. 2011. 224 с.
30. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Mar;27(1):73-89.
31. Булдігіна Ю.В. Чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан щитоподібної залози при цій нозології? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(3):215–20.
32. Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases – review. *Folia Med (Plovdiv)* 2020; 62(2):223–9.
33. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* 2017 Jun;56(3):568-78.
34. Sarfo-Kantanka O, Sarfo FS, Ansah EO, Kyei I. Graves disease in Central Ghana: clinical characteristics and associated factors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2018 Mar; 11:1179551418759076.
35. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016; 31(2):213–22.
36. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Dec;79(6):647-55.
37. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* 2017 Jun; 56(3):568–78.
38. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves' disease. A review. *JAMA.* 2015; 314(23):2544–54.
39. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar;84(3):445-51.

40. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, Van Kova M, Zajickova K, Duskova M, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2018; 67(Suppl 3):S431–9.
41. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan; 34(1):101387.
42. Sung TY, Lee YM, Yoon JH, Chung KW, Suck JH, Hong SJ. Long-term effect of surgery in Graves' disease: 20 years experience in a single institution. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 542641.
43. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec; 79(6):599–607.
44. Meng S, He ST, Jiang WJ, Xiao L, Li DF, Xu J, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Dec; 76(6):684–9.
45. Rapoport B, Aliesky HA, Chen C-R, McLachlan SM. Evidence that TSH receptor A-subunit multimers, not monomers, drive antibody affinity maturation in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:E871–5.
46. 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; 84(1):115–20.
47. Kwon H, Moon BI. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Oct; 18(1):266.
48. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, Aydogan BI, Demir O, Emral R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci*. 2019 Jan; 16(2):302–7.

49. Song Y, Fu L, Wang P, Sun N, Qiu X, Li J, et al. Effect of Graves' disease on the prognosis of differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine*. 2020 Mar; 67(3):516–25.
50. Wei SZ, Baloch ZW, LiVolsi V A. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015; 26(1):48–53.
51. Casella C, Morandi R, Verrengia A, Galani A, Molfino S, Cuka D, et al. Thyroid cancer and nodules in Graves' disease: A Single Center Experience. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(11):2028-34.
52. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2016; 27:118–25.
53. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003 May;2(3):119-25.
54. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev*. 2019; 40(3):789–824.
55. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2983-92.
56. Jurecka-Lubieniecka B, Bednarczuk T, Ploski R, Krajewska J, Kula D, Kowalska M, et al. Differences in gene–gene interactions in Graves' disease patients stratified by age of onset. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150307.
57. Pawlak-Adamska E, Frydecka I, Bolanowski M, Tomkiewicz A, Jonkisz A, Karabon L, et al. CD28/CTLA-4/ICOS haplotypes confers susceptibility to Graves' disease and modulates clinical phenotype of disease. *Endocrine*. 2017 Jan; 55(1):186–99.
58. Eliana F, Suwondo P, Asmarinah A, Harahap A, Djauzi S, Prihartono J, et al. The role of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) gene, thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene and

regulatory T-cells as risk factors for relapse in patients with Graves disease. *Acta Med Indones.* 2017; 49:195–204.

59. Fouad NA, Saeed AM, Mahedy AW. Association of CTLA-4 +49 A/G and CT60 gene polymorphism with Graves' disease. *Egypt J Immunol.* 2017 Jun; 24(2):63–70.

60. Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Głowińska-Olszewska B, Kadłubiska A, Gościk J, et al. Genetic association study of IL2RA, IFIH1, and CTLA-4 polymorphisms with autoimmune thyroid diseases and type 1 diabetes. *Front Pediatr.* 2020 Aug; 8:481.

61. Watanabe A, Inoue N, Watanabe M, Yamamoto M, Ozaki H, Hidaka Y, Iwatani Y. Increases of CD80 and CD86 expression on peripheral blood cells and their gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *Immunol Invest.* 2020 Nov; 49(1-2):191–203.

62. Lane LC, Allinson KR, Campbell K, Bhatnagar I, Ingoe L, Razvi S, et al. Analysis of BAFF gene polymorphisms in UK Graves' disease patients. *Clin Endocrinol.* 2019 Oct; 90(1):170–4.

63. Pawlowski P, Grubczak K, Kostecki J, Ilendo-Poskrobko E, Moniuszko M, Pawlowska M, et al. Decreased frequencies of peripheral blood CD4+CD25+CD127-Foxp3+ in patients with Graves' disease and Graves orbitopathy: Enhancing effect of insulin growth factor-1 on Treg cells. *Horm Metab Res.* 2017; 49(3):185–91.

64. Shehjar F, Afroze D, Misgar RA, Malik SA, Laway BA. Association of FoxP3 promoter polymorphisms with the risk of Graves' disease in ethnic Kashmiri population. *Gene.* 2018 Sep; 672:88–92.

65. Fujii A, Inoue N, Watanabe M, Kawakami C, Hidaka Y, Hayashizaki Y, Iwatani Y. TSHR gene polymorphisms in the enhancer regions are most strongly associated with the development of Graves' disease, especially intractable disease, and of Hashimoto's disease. *Thyroid.* 2017 Jan; 27(1):111–9.

66. Pujol-Borrell R, Álvarez-Sierra D, Jaraquemada D, Marín-Sánchez A, Colobran R. Central tolerance mechanisms to TSHR in Graves' disease:

Contributions to understand the gene association. *Horm Metab Res.* 2018 Dec; 50(12):863–70.

67. Stefan M, Wei C, Lombardi A, Li CW, Concepcion ES, Inabnet WB 3rd, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug; 111(34):12562–7.

68. Li HN, Li XR, Du YY, Yang ZF, Lv ZT. The association between Foxp3 polymorphisms and risk of Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jun 16;11:392.

69. Limbach M, Saare M, Tserel L, Kisand K, Eglit T, Sauer S, et al. Epigenetic profiling in CD4+ and CD8+ T cells from Graves' disease patients reveals changes in genes associated with T cell receptor signaling. *J Autoimmun.* 2016 Feb; 67:46–56.

70. Cho WK, Shin HR, Lee NY, Kim SK, Ahn MB, Baek IC, et al. GPR174 and ITM2A gene polymorphisms rs3827440 and rs5912838 on the X chromosome in Korean children with autoimmune thyroid disease. *Genes (Basel).* 2020 Jul; 11(8):858.

71. Latif R, Mezei M, Morshed SA, Ma R, Ehrlich R, Davies TF. A modifying autoantigen in Graves' disease. *Endocrinology.* 2019 May; 160(5):1008–20.

72. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of TNF- α promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018 Apr; 38(2):BSR20180143.

73. Thomsen H, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Hemminki K. Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *J Transl Autoimmun.* 2020 Jun; 3:100058.

74. Rüst CA, Knechtle B, Rosemann T. Graves' disease in monozygotic twins – a case report. *BMC Endocr Disord.* 2013 May 25;13:17.

75. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr; 76(4):457–64.

76. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb; 86(2):930–4.

77. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, Höjjer J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, et al. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. *Eur J Endocrinol*. 2020 May;182(5):473-80.

78. Kurozumi A, Okada Y, Arao T, Narisawa M, Torimoto K, Yamamoto S, Tanaka Y. Induction of thyroid remission using rituximabin a patient with type 3 autoimmune polyglandular syndrome including Graves' disease and type 1 diabetes mellitus: a case report. *Endocr J*. 2015; 62(1):69–75.

79. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J*. 2016 Feb;63(2):B5177.

80. Eshaghkhani Y, Sanati MH, Nakhjavani M, Safari R, Khajavi A, Ataei M, Jadali Z. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol*. 2016; 41(1):28–36.

81. Teniente-Serra A, Soldevila B, Quirant-Sónchez B, Fernández MA, Condins EA, Puig-Domingo M, et al. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies. *Autoimmunity*. 2019 Aug-Sep;52(5-6):220–7.

82. Bech K, Hannover Larsen J, Mlholm Hansen J, Nerup J. *Yersinia enterocolitica* infection and thyroid disorders. *Lancet*. 1974; 304(7886):951–2.

83. Shukla SK, Singh G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog*. 2018 Mar;116:279-88.

84. González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2016 Apr; 52(1):30–8.
85. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016 Oct; 63(8):421–9.
86. Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye*. 2019; 33:176–82.
87. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Nuñez M, González-Amaro R, Marazuela M. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2017 Sep; 57(3):409–17.
88. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F, Ruffilli I, Elia G, Paparo SR, et al. Th1 chemokines in autoimmune endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:dgz289. 10.1210/clinem/dgz289.
89. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34:101388. 10.1016/j.beem.2020.101388.
90. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, et al. Cytokines as targets of novel therapies for Graves' ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 16;12:654473.
91. Nowak M, Siemicka L, Karpe J, Marek B, Kos-Kudia B, Kajdaniuk D. Serum concentrations of HGF and IL-8 in patients with active Graves' orbitopathy before and after methylprednisolone therapy. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jan; 39(1):63–72.
92. Jung JH, Song GG, Kim JH, Choi SJ. Association of interleukin 10 gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease: meta-analysis. *Scand J Immunol*. 2016; 84(5):272–7.

93. Elvira D, Nasrul E, Sofyan Y, Decroli E, Darwin E. Increased serum levels of interleukin-17 and transforming growth factor- β in patients with Graves' disease. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2018; 125:012163.
94. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):703-12.
95. Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Goula M, Papamichail M. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2). *Neuroimmunomodulation*. 2004;11(4):209-13.
96. Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):435-9.
97. Chen Z, Wang Y, Ding X, Zhang M, He M, Zhao Y, et al. The proportion of peripheral blood T regs among the CD4⁺ T cells of autoimmune thyroid disease patients: a meta-analysis. *Endocr J*. 2020 Mar; 67(3):317–26.
98. Chen Z, Liu Y, Hu S, Zhang M, Shi B, Wang Y. Decreased Treg cell and TCR expansion are involved in long-lasting Graves' disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 12;12:632492.
99. Yuan Q, Zhao Y, Zhu X, Liu X. Low regulatory T cell and high IL-17 mRNA expression in a mouse Graves' disease model. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(4):397–407.
100. Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018; 42:37–46.
101. Zhang Y, Lv G, Lou X, Peng D, Qu X, Yang X, et al. NKG2A expression and impaired function of NK cells in patients with new onset of Graves' disease. *Int Immunopharmacol*. 2015 Jan; 24(1):133–9.
102. Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M, Bartalena L, Tanda ML, Bruno A, Mortara L. Immunological drivers in Graves' disease: NK cells as a master switcher. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul; 11:406.
103. McLachlan S, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev*. 2014; 35:59–151.

104. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Piaggi P, Mazzi B, Bianchi F, et al. Thyroglobulin autoantibodies switch to immunoglobulin (Ig)G1 and IgG3 subclasses and preserve their restricted epitope pattern after ¹³¹I treatment for Graves' hyperthyroidism: the activity of autoimmune disease influences subclass distribution but not epitope pattern of autoantibodies. *Clin Exp Immunol*. 2014 Dec;178(3):438-46.
105. Giusti C. The Th1 chemokine MIG in Graves' disease: a narrative review of the literature. *Clin Ter*. 2019; 170:e285–90.
106. Lu X, Peng S, Wang X, Shan Z, Teng W. Decreased expression of FcγRII in active Graves' disease patients. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33:e22904.
107. Konecny I. A new classification system for IgG4 autoantibodies. *Front Immunol*. 2018; 9:97.
108. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, et al. Graves' disease and mental disorders. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Mar; 19:100207.
109. Pitto L, Gorini F, Bianchi F, Guzzolino E. New insights into mechanisms of endocrine-disrupting chemicals in thyroid diseases: the epigenetic way. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct; 17(21):7787.
110. Di Bari F, Granese R, Le Donne M, Vita R, Benvenga S. Autoimmune abnormalities of postpartum thyroid diseases. *Front Endocrinol*. 2017 Jul; 8:166.
111. Croce L, Di Dalmazi G, Orsolini F, Virili C, Brigante G, Gianetti E, et al. Graves' disease and the post-partum period: an intriguing relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 Dec; 10:853.
112. Kim SJ, Kim MJ, Yoon SG, Myong JP, Yo HW, Chai YJ, et al. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Sci Rep*. 2019 Mar; 9:4213.
113. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P., Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Investig*. 2015; 38(3):283–94.

114. Vita R, Lapa D, Trimarchi F, Benvenga S. Stress triggers the onset and recurrence of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine*. 2015; 48: 254–63.
115. Morshed SA, Davies TF. Understanding thyroid cell stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar; 105(3):e66–9.
116. Tao S, Zhang H, Zhao Q, Bu H, Wang H, Guo H. Correlation of vitamin D with inflammatory factors, oxidative stress and T cell subsets in patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*. 2020 May; 19(5):3419–24.
117. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, De Pergola G, Triggiani V. Interference on iodine uptake and human thyroid function by perchlorate-contaminated water and food. *Nutrients*. 2020 Jun; 12(6):1669.
118. Marinò M, Menconi F, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul/Aug; 34(4S Suppl 1):S105–10.
119. Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, Cattaneo SAM, Rosetti S, Gentile L, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43:413–29.
120. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid autoimmunity: an interplay of factors. *Vitam Horm*. 2018; 106:129–45.
121. Vondra K, Störka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res*. 2015; 64(Suppl 2):S95–100.
122. Паньків ВІ. Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D у тиреоїдології. *Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади»*. 2017; 4(40).
123. Mele C, Caputo M, Bisceglia A, Sama MT, Zavattaro M, Aimaretti G, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients*. 2020 May; 12(5):1444.
124. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar; 8:50.

125. Gallo D, Cattaneo SAM, Piantanida E, Mortara L, Merletti F, Nisi M, et al. Severita del morbo di basedow di prima diagnosi: ruolo dei linfociti T reg e dei micronutrienti. Dati preliminari di uno studio osservazionale pilota. *Lettere GIC*. 2019; 28:15–9.
126. Ponzetto A, Figura N. Clinical phenotype of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug; 43(8):1163–4.
127. Balhara YS, Deb KS. Impact of tobacco on thyroid function. *Thyroid Res Pract*. 2014; 11:6–16.
128. Nakajima Y, Yamada S, Nishikido A, Katano-Toki A, Ishida E, Akuzaw M, et al. Influence of smoking on thyroid function in Japanese subjects: longitudinal study for one year of on-off smoking. *J Endocrine Society*. 2019 Dec; 3(12):2385–96.
129. Zhang Y, Shi L, Zhang Q, Peng N, Chen L, Lian X, et al. The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities. *PLoS One*. 2019 Nov; 14(11):e0225435.
130. Park S, Kim WG, Jeon MJ, Kim M, Oh HS, Han M, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI. *Clinical endocrinology*. 2018; 88(6):969–76.
131. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JHJ, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study. *Endocrine*. 2020 Mar; 67(3):613–22.
132. Brown SJ, Bremner AP, Hadlow NC, Feddema P, Leedman PJ, O'Leary PC, Walsh JP. The log TSH-free T4 relationship in a community-based cohort is nonlinear and is influenced by age, smoking and thyroid peroxidase antibody status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Nov; 85(5):789–96.
133. Czarnywojtek A, Komar-Rychlicka K, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Sawicka-Gutaj N, Wolicki K, Gut P, et al. Efficacy and safety of radioiodine

therapy for mild Graves ophthalmopathy depending on cigarette consumption: a 6-month follow-up. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Aug; 126(10):746–53.

134. Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, Wolinski K, Kobylecka M, Karlicska M, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease – Myths and reality. *PLoS ONE.* 2020; 15(1): e0226495.

135. Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Sharif-Kashani S, Elhami E, Hassanpour N, Ameli Zamani K. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. *Eye (Lond).* 2016 Dec; 30(12):1573–8.

136. Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2016 Oct;126(10):725–6.

137. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. *Ендокринологія.* 2017; 22(2):108–14.

138. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Dec;79(6):656-64.

139. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and non surgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Feb; 16(2):104–16.

140. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom.* 2017; 100(1):20–5.

141. 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.

142. Limone PP, Mellano M, Ruo Redda MG, Macera A, Ferrero V, Sellari Franceschini S, Deandrea M. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jun;65(2):157-71.

143. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov; 11:615993.
144. Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Oct; 26(5):250–5.
145. Novaes P, Diniz Grisolia AB, Smith TJ. Update on thyroid-associated ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov; 2:19.
146. Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, Laure B, Crinière L, Pisella PJ. Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Feb; 78(1):20–6.
147. Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of thyroid eye disease in Graves' disease patients with and without orbitopathy. *Thyroid*. 2019 Apr; 29(4):557–62.
148. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr; 12(1):72.
149. 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; 5(1):9–26.
150. Пашковська НВ. Ендокринна офтальмопатія при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014; 6(62):169–73.
151. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, Marini M. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting point for the therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan; 10:933.

152. Pouso-Diz JM, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Thyroid eye disease: current and potential medical management. *Int Ophthalmol*. 2020 Apr; 40(4):1035–48.
153. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2016 Sep; 175(3):R117–33.
154. Smith TJ. Challenges in orphan drug development: identification of effective therapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan; 59:129–48.
155. Mohyi M, Smith TJ. IGF1 receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. 2018 Jul; 61(1):T29–43.
156. Smith TJ. The insulin-like growth factor-I receptor and its role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33(2):200–5.
157. Marinò M, Dottore GR, Ionni I, Lanzolla G, Sabini E, Ricci D, et al. Serum antibodies against the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in Graves' disease and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2019 Apr; 42(4):471–80.
158. Salvi M, Campi I. Medical treatment of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2015 Sept; 47(10):779–88.
159. Lee CE, Choi SH, Yoon JS. Chemokine expression during adipogenesis and inflammation in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2020 Jun; 34(3):192–202.
160. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 2016 Jan; 142:83–91.
161. Bahn RS. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2015 Sep; 47(10):773–8.
162. Grusha YO, Ismailova DS, Fettser EI. Tarzorafiya v sisteme reabilitatsii patsientov s endokrinnoi oftal'mopatiei [Tarsorrhaphy in rehabilitation of patients with thyroid eye disease]. *Vestn Oftalmol*. 2021;137(5):47-51.

163. Du J, Wang X, Tan G, Wei W, Zhou F, Liang Z, et al. Predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy by genetic variants of IL2RA. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Oct;99(10):1487-95.
164. Zhou F, Liang Z, Wang X, Tan G, Wei W, Zheng G, et al. The VDR gene confers a genetic predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han population. *Gene*. 2021 Aug 15;793:145750.
165. Vargason CW, Chelnis JG, Barahimi BI, Mawn LA. Socioeconomic disparities in the presentation and treatment of Graves' disease and thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(4):409–14.
166. Степура Н, Замотаєва Г, Терехова Г, Волинець І. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією. *Ендокринологія*. 2020; 25(4):305–9.
167. Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Ludian J, Kiszczak-Bochycka E, Smolec A, Rolicki J, Pyzik D. Does the Epstein-Barr virus play a role in the pathogenesis of Graves' Disease? *Int J Mol Sci*. 2019 Jun; 20(13):3145.
168. Rao R, MacIntosh P, Yoon MK, Lefebvre DR. Current trends in the management of thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(6):484–90.
169. Kau HC, Wu SB, Tsai CC, Liu CJ, Wei YH. Cigarette smoke extract-induced oxidative stress and fibrosis-related genes expression in orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:4676289.
170. Görtz, GE, Horstmann M, Aniol B, Reyes BD, Fandrey J, Eckstein A, Berchner-Pfannschmidt U. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy – implications for smoking. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec; 101(12):4834–42.
171. Perros P, Dayan CM, Ezra D, Estcourt S, Kickey J, Lazarus JH, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med* 2015; 151:173–8.

172. Strianese D. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul/Aug; 34(4S Suppl 1):S56–9.

173. Hales IB, Thoma ID, et al. Treatment of thyroid ophthalmopathy with corticoid analogues. *Australas Ann Med*. 1962; 11:113–7.

174. Hodgson NM, Rajaii F. Current understanding of the progression and management of thyroid associated orbitopathy: a systematic review. *Ophthalmol Ther*. 2020 Mar; 9(1):21–33.

175. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(2):R101–9.

176. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. 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*. 2015;100:422–31.

177. Moleti M, Giuffrida G, Sturniolo G, Squadrito G, Campennm A, Morelli S, et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine*. 2016 Oct; 54(1):259–68.

178. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 May;3(5):396-404.

179. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:177–82.

180. Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Currt N, D'Ambrosio R, Maggioni M, et al. Statins may increase the risk of liver dysfunction in patients treated with steroids for active Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol Metab*. 2015 May; 100(5):1731–7.

181. Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernández N, Crespo J, Contreras F, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A

disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jul; 7(6):825–37.

182. Кринец ЖМ, Красильникова В, Дудич ОН. Оценка эффективности лечения эндокринной офтальмопатии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2018; 16(5):576–80.

183. Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П. Патент на корисну модель №143015 Україна, МПК 2020. 01. G01N33/48, A61K 31/00. Комплексне лікування автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний зоб з використанням препаратів вітаміну D3; власник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»; № u201912058; заявлено 19.12.2019; опубліковано 10.07.20. Бюл. №13.

184. Küchlin S, Gruber M, Reich M, Joachimsen L, Metzger M, Beck J, et al. Orbitadekompression bei endokriner Orbitopathie – Erfahrungen und Ergebnisse [Orbital decompression in Graves' orbitopathy-Experiences and results]. *Ophthalmologe.* 2021 Apr;118(4):345-55.

185. Perumal B, Meyer DR. Treatment of severe thyroid eye disease: a survey of the American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ASOPRS) *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2015; 31(2):127–31.

186. Atabay C, Schrooyen M, Zhang ZG, Salvi M, Glinoe D, Wall JR. Use of eye muscle antibody measurements to monitor response to plasmapheresis in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 1993 Oct;16(9):669-74.

187. Li HX, Xiang N, Hu WK, Jiao XL. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov; 39(11):1225–33.

188. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec; 105(12):646.

189. Sahli E, Gunduz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2017; 47(2):94-105.

190. Menconi F, Leo M, Vitti P, Marcocci C, Marinò M. Total thyroid ablation in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2015 Aug; 38(8):809-15.
191. Leo M, Sabini E, Ionni I, Sframeli A, Mazzi B, Menconi F, et al. Use of low-dose radioiodine ablation for Graves' orbitopathy: results of a pilot, perspective study in a small series of patients. *J Endocrinol Invest*. 2018 Mar; 41(3):357-61.
192. Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, Marinelli L, De Sanctis V, Minniti G, et al. Orbital radiotherapy plus concomitant steroids in moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: good results after long-term follow-up. *Int J Endocrinol Metab*. 2019 Jan; 17(1):e84427.
193. Leszczynska A, Molins B, Fernández E, Adán A, Ortiz-Perez S. Cytokine production in thyroid eye disease: in vitro effects of dexamethasone and IL-6 blockade with tocilizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Oct; 257(10):2307–14.
194. Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov; 11(11):CD012984.
195. Zhang B, Li Y, Xu W, Peng B, Yuan G. Use of Rituximab after orbital decompression surgery in two Grave's ophthalmopathy patients progressing to optic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct; 11:583565.
196. Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, López-Vázquez Á, Valls-Pascual E, Atienza-Mateo B, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *J Clin Med*. 2020 Aug; 9(9):2816.
197. Ceballos-Macías José J, Rivera-Moscoso R, Flores-Real Jorge A, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant Graves orbitopathy. A case series report of a Mexican population. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Jun; 81(2-3):78–82.
198. Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33(2):191–9.

199. Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy. *Drugs*. 2019 Feb; 79(2):109–24.
200. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Feb; 5(2):134–42.
201. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:432–41.
202. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017 May; 376(18):1748–61.
203. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33(2):183–90.
204. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(4):341–52.
205. Douglas RS. New data from phase 3 teprotumumab trial (OPTIC) shows dramatic reduction in proptosis, or eye bulging, the main cause of morbidity in active thyroid eye disease (TED). *Biospace*. 2019; April 26.
206. Patel A, Yang H, Douglas RS. A new era in the treatment of thyroid eye disease. *AJO*. 2019; 208:281–8.
207. Ju Y, Yang J. Teprotumumab for the treatment of thyroid eye disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Aug; 16(8):739–43.
208. Slentz DH, Nelson CC, Smith TJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Jul; 29(7):645–9.
209. Markham A. Teprotumumab: first approval. *Drugs*. 2020 Apr; 80(5):509–12.

210. Kim SE, Kim J, Lee JY, Lee SB, Paik JS, Yang SW. Octreotide inhibits secretion of IGF-1 from orbital fibroblasts in patients with thyroid-associated ophthalmopathy via inhibition of the NF- κ B pathway. *PLoS One*. 2021 Apr 22;16(4):e0249988.
211. Lanzolla G, Marcocci C, Marini M. Antioxidant therapy in Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec; 11:608733.
212. Dottore GR, Ianni I, Menconi F, Casini G, Sellari-Franceschini S, Nardi M, et al. Action of three bioavailable antioxidants in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO): a new frontier for GO treatment? *J Endocrinol Invest*. 2018 Feb; 41(2):193–201.
213. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: Results of a cross-sectional study. *Thyroid*. 2018 Mar; 28(3):386–94.
214. Веселовська НМ. Синдром сухого ока при ендокринній офтальмопатії: нові можливості лікування на основі природних речовин. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015; 4:22–5.
215. Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9:57–62.
216. Poślednik KB, Miśkiewicz P, Jabłońska-Pawlak A, Kantor I, Szczepański MJ. Endoskopowa dekompresja oczodoiu w orbitopatii tarczycowej [Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy]. *Pol Merkur Lekarski*. 2019 May; 46(275):224–8.
217. Spalthoff S, Jehn P, Zimmerer R, Rana M, Gellrich NC, Dittmann J. Modified lateral orbital wall decompression in Graves' orbitopathy using computer-assisted planning. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Feb; 47(2):167–74.
218. Boboridis KG, Uddin J, Mikropoulos DG, Bunce C, Mangouritsas G, Voudouragkaki IC, Konstas AG. Critical appraisal on orbital decompression for thyroid eye disease: a systematic review and literature search. *Adv Ther*. 2015; 32:595–611.

219. Рончевич РП, Савкович З, Нигматуллин РТ. Эндокринная офтальмопатия: споры о методах декомпрессии орбиты. Офтальмологический журнал. 2016; 9(4):37–45.

220. Cubuk MO, Konuk O, Unal M. Orbital decompression surgery for the treatment of Graves' ophthalmopathy: comparison of different techniques and long-term results. *Int J Ophthalmol*. 2018 Aug;1 1(8):1363–70.

221. Poślednik KB, Miśkiewicz P, Jabłońska-Pawlak A, Kantor I, Szczepański MJ. Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej [Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy]. *Pol Merkur Lekarski*. 2019 May 27;46(275):224-8.

222. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: Current and future perspectives. *Curr Eye Res*. 2020 Nov;45(11):1325-41.

223. Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jan; 18(3):347–54.

224. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov; 10(11): E1656.

225. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):363–9.

226. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease – a cross-sectional observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Jan-Feb; 23(1):35–9.

227. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun; 19(6): E1618.

228. Чекман ІС, Горчакова НО, Бережний ВВ, Давидюк АВ, Романько МР. Фармакологія вітаміну D. Современная педиатрия. 2017; 2(82):28–36.
229. Yoon SY, Bae SH, Shin YJ, Park ShG, Hwang S-H, Hyon JY, Wee WR. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with dry eye syndrome. PLoS One. 2016; 11(1): e0147847.
230. Meng YF, Lu J, Xing Q, Tao JJ, Xiao P. Lower serum vitamin D level was associated with risk of dry eye syndrome. Med Sci Monit. 2017 May; 23:2211–6.
231. Jin KW, Ro JW, ShinYJ, Hyon JY. Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome. Acta Ophthalmol. 2017 May; 95(3):e230–5.
232. Jeon D-H, Yeom H, Yang J, Song JS, Lee HK, Kim HCh. Are serum vitamin D levels associated with dry eye disease? Results from the Study Group for Environmental Eye Disease. J Prev Med Public Health. 2017 Nov; 50(6):369–76.
233. Jee D, Kang S, Yuan Ch, Eunyoung Cho E, Arroyo JG, The Epidemiologic survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and dry eye syndrome: differential effects of vitamin D on ocular diseases. PLoS One. 2016; 11(2):e0149294.
234. Wang J, Lv S, Chen G, GaoC, HeJ, ZhongH, XuY. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. Nutrients. 2015 Apr; 7(4):2485–98.
235. Cho YY, Chung YJ, Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. Immunol Res. 2015 Feb; 61(1-2):46–52.
236. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. Front Immunol. 2021 Feb 19;12:574967.

237. Villa A, Corsello A, Cintoni M, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM, Paragliola RM. Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2020 Oct; 70(1):85–91.
238. Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015; 123(7):386–93.
239. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower serum 25-Hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94(39):e1639.
240. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May; 7(5):3813–27.
241. Li X, Wang G, Lu Z, Chen M, Tan J, Fang X. Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jul; 38(7):753–9.
242. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9):1949.
243. Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. Vitamin D in Graves' disease: Levels, correlation with laboratory and clinical parameters, and genetics. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(1):27–33.
244. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and autoimmune thyroid disease-cause, consequence, or a vicious cycle? *Nutrients*. 2020 Sep; 12(9):2791.
245. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, Zha B. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J*. 2017 Jun; 64(6):581–7.
246. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin- receptor antibody titer in Graves disease. *Endocr Pract*. 2015 Mar; 21(3):258–63.
247. 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.

248. Veneti S, Anagnostis P, Adamidou F, Artzouchaltzi AM, Boboridis K, Kita M. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019; 65(2):244–51.

249. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarras JT, Santos AC. Association of vitamin D levels with thyroid function and autoimmunity. *Endocrine Abstracts*. 2017; 49:GP205.

250. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. *Офтальмологічний журнал*. 2019; 6:49–55.

251. Поворознюк ВВ, Паньків ІВ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016; 4:22–5.

252. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Коваль СМ, Singh K, Паньків ІВ, Tarun Sehgal, Литвинова ОМ. Кореляція рівня вітаміну D із гормональним станом щитоподібної залози і титром антитіл до рецептора ТТГ у пацієнтів із хворобою Грейвса. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020; 16(4):305–9.

253. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13:E850.

254. Паньків ІВ. Вплив компенсації дифузного токсичного зоба на вміст вітаміну D у сироватці крові. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 2015; 4(52):26–30.

255. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res*. 2015 Feb; 61(1-2):46–52.

256. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D Receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul; 19(7):438–43.

257. Zarrin R, Bagheri M, Mehdizadeh A, Ayremlou P, Faghfour AH. The association of FokI and ApaI polymorphisms in vitamin D receptor gene with autoimmune thyroid diseases in the northwest of Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2018 Feb; 32:4.
258. Gao XR, Yu YG. Meta-analysis of the association between vitamin D receptor polymorphisms and the risk of autoimmune thyroid disease. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar; 2018:2846943.
259. Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic activities of vitamin D receptors – adequate activation for multiple health outcomes. *Clin Biochem Rev*. 2015; 36(2):53–61.
260. Паньків ІВ. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та аутоімунної патології щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2015; 19(4)(76):132–6.
261. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, Mukhopadhyay S. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 May-Jun; 20(3):391–8.
262. Simsek Y, Cakır, I, Yetmis M, Sitki Dizdar O, Baspınar O, F Gokay F. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 2016; 21:85.
263. Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017; 58(3):563–73.
264. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*. 2015 Sep; 50(1):231–8.
265. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Eggemoen ER, Mdala I, Lagerlurv P. Effect of vitamin D on thyroid autoimmunity: a randomized,

double-blind, controlled trial among ethnic minorities. *J Endocr Soc.* 2017 May; 1(5):470–9.

266. Safabakhsh M, Tangestani H, Saeidifard N, Ebaditabar M, Akbarzade Z, Shabbidar S. Does vitamin D improve the serum level of anti-TPO and anti-TG in Autoimmune thyroid diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci & Diet.* 2018; 4(2):50–8.

267. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and thyroid autoimmune diseases: the known and the obscure. *Immunol Res.* 2015 Feb; 61(1-2):107–9.

268. Piazicska MT, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, Gut P, et al. Vitamin D deficiency and thyroid autoantibody fluctuations in patients with Graves' disease – A mere coincidence or a real relationship? *Advances in Medical Sciences.* 2020 Mar; 65(1):39–45.

269. Schomburg L. Dietary selenium and human health. *Nutrients.* 2017 Jan; 9(1): 22.

270. Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, Wei F. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Sep; 2018:3763565.

271. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015 Apr;48(3):756–75.

272. Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens).* 2018 Jun; 17(2):183–96.

273. Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic pathways of selenium in the treatment of Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2018 Dec; 50(12):887–93.

274. Lanzolla G, Marinò M, Marcocci C. Selenium in the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jan 26;11:608428.

275. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:1297658.

276. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and selenoproteins in immune mediated thyroid disorders. *Diagnostics (Basel)* 2018 Dec; 8(4):70.

277. Carlson BA, Lee BJ, Tsuji PA, Copeland PR, Schweizer U, Gladyshev VN, Hatfield DL. Selenocysteine tRNA^{[Ser]^{Sec}}, the central component of selenoprotein biosynthesis: Isolation, identification, modification, and sequencing. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1661:43–60.

278. Ruggeri RM, D'Ascola A, Vicchio TM, Campo S, Gianm F, Giovinazzo S, et al. Selenium exerts protective effects against oxidative stress and cell damage in human thyrocytes and fibroblasts. *Endocrine.* 2020 Apr; 68(1):151–62.

279. Brigelius-Flohé R. The evolving versatility of selenium in biology. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Oct; 23(10):757–60.

280. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J.* 2016 Sep; 5(3):164–70.

281. Bednarczuk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones (Athens).* 2020 Mar;19(1):31-9.

282. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct; 22(5):392–401.

283. Pannala VR, Dash RK. Mechanistic characterization of the thioredoxin system in the removal of hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med.* 2015; 78:42–55.

284. Матасар ІТ, Кравченко ВІ, Водоп'янов ВМ, Луценко ОГ. Дефіцит йоду в організмі людини як соціальна, медична та екологічна проблема. Київ. Видавництво : ІЩек, 2020. 339 с.

285. Silva Junior EC, Wadt LHO, Silva KE, Lima RMB, Batista KD, Guedes MC, et al. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. *Chemosphere.* 2017; 188:650–8.

286. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Mar; 16(3):165–76.

287. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(4):440–65.

288. Benvenga S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutraceutical supplements in the thyroid setting: health benefits beyond basic nutrition. *Nutrients*. 2019 Sep; 11(9): 2214.

289. Гончарова ОА. Обоснование необходимости коррекции селенового статуса при лечении тиреопатологии у населения Украины (обзор литературы и собственные наблюдения). *Ендокринологія*. 2018; 23(4):362–8.

290. Arikian TA. Plasma selenium levels in first trimester pregnant women with hyperthyroidism and the relationship with thyroid hormone status. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Oct; 167(2):194–9.

291. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015 Feb; 7(3):1494–537.

292. Wang X, Li H, Yang L, Kong C, Wang J, Li Y. Selenium nutritional status of rural residents and its correlation with dietary in patterns in a typical low-selenium area in China. *Nutrients*. 2020 Dec; 12(12):3816.

293. Раков ОВ, Музь В.А. Селен и здоровье человека. *Ендокринологія*. 2019; 24(2):178–86.

294. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, Eckstein A, Schomburg L. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J*. 2016; 5:57–64.

295. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski*. 2015; 38(228):348–53.

296. Schoenmakers E, Chatterjee K. Identification of genetic disorders causing disruption of selenoprotein biosynthesis. *Methods Mol Biol.* 2018; 1661:325–35.
297. Kawai M, Shoji Y, Onuma S, Etani Y, Ida S. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018 Apr; 27(2):67–74.
298. Papp, Laura Vanda; Lu, Jun; Holmgren, Arne; Khanna, Kum Kum (2007). «From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health». *Antioxidants & Redox Signaling* 9 (7): 775–806
299. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohe R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E, Hesecker H. Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 32:195–9.
300. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Glowniak I, Dolliver W, Szwerc W, Kocjan R. Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 29:116–22.
301. Alfthan G, Eurola M, Ekholm P, Venderinen ER, Root T, Korkalainen K, et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 31:142–7.
302. Gać P, Czerwińska K, Macek P, Jaremków A, Mazur G, Pawlas K, Poręba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021 Feb;82:103553.
303. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, et al. Association between serum selenium level and the prevalence of diabetes mellitus in U.S. population. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Mar; 52:83–8.
304. Hu XF, Stranges S, Chan LHM. Circulating selenium concentration is inversely associated with the prevalence of stroke: results from the Canadian Health Measures Survey and the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Heart Assoc.* 2019 May; 8(10):e012290.

305. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov; 100(11):4037–47.
306. Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, Wu L, Wu Q, Sui J, et al. Role of selenium intake for risk and development of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb; 104(2):568–80.
307. Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Is selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases justified? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Oct; 24(5):348–55.
308. Wang L, Wang B, Chen SR, Hou X, Wang XF, Zhao SH, et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a Prospective Pilot Study. *Horm Metab Res.* 2016 Sep; 48(9):559–64.
309. Kim MI. Hypothyroidism in older adults. 2020 Jul 14. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905236.
310. Marinò M, Marcocci C, Vitti P, Chiovato L, Bartalena L. Selenium in the treatment of thyroid diseases. *Eur Thyroid J.* 2017 Apr; 6(2):113–4.
311. Pakdel F, Ghazavi R, Heidary R, Nezamabadi A, Parvizi M, Haji Safar Ali Memar M, et al. Effect of selenium on thyroid disorders: scientometric analysis. *Iran J Public Health.* 2019 Mar; 48(3):410–20.
312. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019 Feb; 78(1):34–44.
313. Kyrgios I, Giza S, Kotanidou EP, Kleisarchaki A, Tsinooulou VR, Papadopoulou A, et al. l-selenomethionine supplementation in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Feb; 44(1):102–8.
314. Dottore GR, Leo M, Casini G, Latrofa F, Cestari L, Sellari-Franceschini S, et al. Antioxidant actions of selenium in orbital fibroblasts: a basis

for the effects of selenium in Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2017 Feb; 27(2):271–8.

315. Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and iodine in autoimmune thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):288-92.

316. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, Debrabant B, Nybo M, Cold S, Hegedüs L. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jun; 172(6):657–67.

317. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Pope J, Burdon KP, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun; 80(6):905–10.

318. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. *Офтальмологічний журнал*. 2019; 2:50–4.

319. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Уміст селену антитіл до рецептора ТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса ускладненою аутоімунною офтальмопатією. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(5):375–80.

320. Johansson P, Dahlström Ö, Dahlström U, Alehagen U. Improved health-related quality of life, and more days out of hospital with supplementation with selenium and coenzyme Q10 combined. Results from a double blind, placebo-controlled prospective study. *J Nutr Health Aging*. 2015 Nov;19(9):870–7.

321. Pekar J, Skolarczyk J, Maiecka-Massalska T, Skrzyzcka Dziduszko K. Effect of selenium supplementation in thyroid gland diseases. *J Elem*. 2017; 22(1):91–103.

322. Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. *Turk J Med Sci.* 2019 Jun 18;49(3):715–22.
323. Kahaly GJ, Riedl M, Kunig J, Diana T, Schomburg L. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of selenium in Graves hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4333–41.
324. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct; 26(10):1343–421.
325. Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, Papini E, Winther KH. A 2018 European Thyroid Association Survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2019; 8:7–15.
326. Chiovato L, Bartalena L, Vitti P, Trimarchi F. Per quanto tempo curare il morbo di Basedow con le tionamidi. *L'Endocrinologo.* 2020; 21:67–9.
327. Вольнец ИП. Радиойодтерапия в лечении диффузного токсического зоба. *Эндокринологія.* 2019; 24(4):360–5.
328. Hookham J, Collins EE, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Variation in the use of definitive treatment options in the management of Graves' disease: a UK clinician survey. *Postgrad Med J.* 2017; 93(1098):198–204.
329. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism. *Endocr Rev.* 2020 Dec 1;41(6):873–84.
330. Struja TM, Kutz A, Fischli S, Meier C, Müller B, Schütz P. Personalised immunomodulating treatments for Graves' disease: fact or fiction? *Swiss Med Wkly.* 2017 Aug; 147:w14476.
331. Bartalena L. Treatment of Graves' disease. In: Vitti P, Hegedüs L (eds) *Thyroid diseases. Endocrinology.* 2016; Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29195-6_17-1.
332. Lee SY, Pearce EN. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):883–92.

333. Elfenbein DM, Schneider DF, Havlena J, Chen H, Sippel RS. Clinical and socio-economic factors influence treatment decisions in Graves' disease. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(4):1196–9.

334. Bartalena L, Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *Med J Aust*. 2016 Aug; 205(4):179-84.

335. Тронько МД, Коваленко АЄ, Таращенко ЮМ, Остафійчук МВ. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту (огляд літератури та власних досліджень. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2018; 24(3-4):258–67.

336. Abdulghani Alghanim N, Alkahtani SM, Assari FS, Alnosaier SW, Bader RM, Elmahi IE, et al. Use of adjunctive therapy to achieve preoperative euthyroidism in Graves' disease: a case report. *Am J Case Rep*. 2020 Aug; 21:e923342.

337. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Antithyroid drugs – the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*. 2016; 26:1144–5.

338. Subekti I, Pramono LA. Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2018 Apr; 50(2):177–82.

339. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan; 24:35–47.

340. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid drugs. *Iran J Pharm Res*. 2019; 18(Suppl1):1–12.

341. Burch HB, Cooper DS. ANNIVERSARY REVIEW: Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct; 179(5):R261–74.

342. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, Premoli P, Bianconi E, Rosetti S, et al. Antithyroid drug treatment for Grave's disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41:425–32.

343. Goichot B, Bouÿe S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in France. *Eur Thyroid J*. 2017 Jul; 6(3):152–9.

344. Catherine A. Dinauer. The block-and-replace method may have a role in the management of pediatric Graves' disease. *Clinical Thyroidology*. 2020 Jan; 32(1):17–9.

345. Vigone MC, Peroni E, Di Frenna M, Mora S, Barera G, Weber G. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients. *J Endocrinol Invest*. 2020 May; 43(5):595–600.

346. Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2017 Oct; 27(10):1223–31.

347. Sato S, Noh JY, Sato S, Suzuki M, Yasuda S, Matsumoto M, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg + inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. *Thyroid*. 2015 Jan; 25(1):43–50.

348. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar; 27(3):315–89.

349. Allelein S, Schott M. Update Morbus Basedow [Update Graves' disease 2019]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Feb; 144(3):152–5.

350. Hawken C, Sarreau M, Bernardin M, Delcourt AC, Muller A, Lefort G, et al. Management of Graves' disease during pregnancy in the Poitou-Charentes Region. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Oct; 77(5):570–7.

351. Plantinga TS, Arts P, Knarren GH, Mulder AH, Wakelkamp IM, Hermus AR, et al. Rare NOX3 Variants Confer Susceptibility to Agranulocytosis During Thyrostatic Treatment of Graves' Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Dec; 102(6):1017–24.

352. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, Zhang J, Weng WW, Liu ZF, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. *Thyroid*. 2016 May; 26(5):627–33.

353. Chen PL, Shih SR, Wang PW, Lin YC, Chu CC, Lin JH, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study. *Nat Commun*. 2015 Jul; 6:7633.

354. Hallberg P, Eriksson N, Ibacez L, Bondon-Guitton E, Kreutz R, Carvajal A, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jun; 4(6):507–16.

355. Balavoine AS, Glinoeur D, Dubucquoi S, Wemeau JL. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? *Thyroid*. 2015 Dec; 25(12):1273–81.

356. Tawanwongsri W, Chayavichitsilp P. Methimazole-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2019 Nov; 11(3):303–9.

357. Yang J, Li LF, Xu Q, Zhang J, Weng WW, Zhu YJ, Dong MJ. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. *Thyroid*. 2015 Mar; 25(3):278–83.

358. Черенько МС. Сучасні погляди на діагностику та лікування гіпертиреозу та інших форм тиреотоксикозу: огляд останніх рекомендацій американської тиреоїдної асоціації. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016;4(56):87–94.

359. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2019 Nov;42(11):1273–83.

360. Aylin Akbulut, Fadimana Nur Aydinbelge, Gukhan Koca. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases, radionuclide treatments. Cigdem Soydal, IntechOpen. 2017 Jul; DOI: 10.5772/intechopen.68575.
361. Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2:CD010094.
362. Li J, Zhang L, Zhang Z, Liu J, Zhang H, Lin X, Jiang N. Factors suggesting relapse of Grave's disease after first radioiodine therapy. Analysis of 607 cases. *Hell J Nucl Med*. 2019 Jan-Apr;22(1):64–9.
363. Xing YZ, Zhang K, Jin G. Predictive factors for the outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine (^{131}I) treatment. *Biosci Rep*. 2020 Jan; 40 (1): BSR20191609.
364. Okosieme OE, Taylor PN, Dayan CM. Should radioiodine now be first line treatment for Graves' disease? *Thyroid Res*. 2020 Mar; 13:3.
365. Mohamed WMI, Sayuti SC, Draman N. Hypothyroidism and its associated factors after radioactive iodine therapy among patients with hyperthyroidism in the Northeast Coast State of Malaysia. *J Taibah Univ Med Sc*. 2018; 13(5):432–7.
366. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Currri N, Dazzi D, Rodari M, et al. Steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study. *Thyroid*. 2019; 29(12):1828.
367. Yang D, Xue J, Ma W, Liu F, Fan Y, Rong J, et al. Prognostic factor analysis in 325 patients with Graves' disease treated with radioiodine therapy. *Nucl Med Commun*. 2018;39:16–21.
368. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov; 39(11):1247–57.
369. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Mar; 29(3):319–25.

370. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for Graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2018; 18:94.

371. Radhi Jamal, Sarwani Jamal, Al-Alawi Alsabea, Al-Azman Alsaleh. Efficacy of a single fixed ^{131}I dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism. *Clin Invest (Lond)*. 2019; 9(4):111–20.

372. Wong K, Shulkin B, Gross M, Avram Anca M. Efficacy of radioactive iodine treatment of Graves' hyperthyroidism using a single calculated ^{131}I dose. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018; 4:20.

373. Shivaprasad C, Prasanna Kumar KM. Long-term carbimazole pre-treatment reduces the efficacy of radioiodine therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Jan-Feb; 19(1): 84–8.

374. Younis J. The effect of antithyroid medications on the therapeutic outcome of I-131 in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Egyptian J Nucl Med*. 2017 June;1.

375. Jochen Hammes, Lutz van Heek, Melanie Hohberg, Manuel Reifegerst, Simone Stockter, Markus Dietlein, et al. Impact of different approaches to calculation of treatment activities on achieved doses in radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *EJNMMI Phys*. 2018 Dec; 5:32.

376. Subramanian M, Baby MK, Seshadri KG. The effect of prior antithyroid drug use on delaying remission in high uptake Graves' disease following radioiodine ablation. *Endocr Connect*. 2016; 5:34–40.

377. Cepková J, Horáček J, Vižďa J, Doležal J. Radioiodine treatment of Graves' disease – dose/response analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014; 57(2):49–55.

378. Malapure SS, Mukherjee A, Bal C. Radioiodine therapy of Graves' disease and the uptake paradox. *IJNM*. 2020 Jan-Mar;35(1):17–20.

379. Sellem A, Elajmi W, Mhamed RB, Oueslati N, Ouertani H, Hammami H. Irathérapie dans la maladie de Basedow: place et efficacité [Role

and effectiveness of radioactive-iodine therapy for the treatment of Grave's disease]. *Pan Afr Med J.* 2020 Aug 25;36:341.

380. Kartamihardja AH, Massora S. The influence of antithyroid drug discontinuation to the therapeutic efficacy of (131)I in hyperthyroidism. *World J Nucl Med.* 2016 May-Aug;15(2):81–4.

381. Liu X, Qiang W, Liu X, Liu L, Liu S, Gao A, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(3):321–6.

382. Ballal S, Soundararajan R, Singh H, Garg A, Chopra S, Bal C. Influence of prior carbimazole on the outcome of radioiodine therapy in pediatric and adolescent Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2015 Jun; 36(6):566–72.

383. Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kostecki J, Sykała M, Myśliwiec J. Radioiodine therapy for Graves' disease – retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(2):126–31.

384. Jeong SY. Updates of radioiodine treatment for Graves' disease. *Int J Thyroidol.* 2019; 12(2):85–90.

385. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, Luo XY, He ZM, Chen TH. Changes in graves' ophthalmopathy after radioiodine and anti-thyroid drug treatment of Graves' disease from 2 prospective, randomized, open-label, blinded end point studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014 Jan;122(1):1-6.

386. Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, et al. Impaired quality of life after radioiodine therapy compared with antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism: a long-term follow-up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid* 2019; 29:322–31.

387. Sun Y Lee. Quality of life is worse at 6-10 years after radioactive iodine treatment of Graves' disease as compared with antithyroid drugs or Surgery. *Clinical Thyroidology.* 2019 Apr; 31(4):144–7.

388. Брейдо ИС. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. СПб. : Гиппократ, 1998. 336 с.

389. Brammen L, Riss P, Lukas J, Gessl A, Dunkler D, Li S, et al. Total thyroidectomy (Tx) versus thionamides (antithyroid drugs) in patients with moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy – a 1-year follow-up: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Sep 15;19(1):495.
390. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 11: CD010576.
391. Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC, Lew JJ. Postoperative outcomes in Graves' disease patients: Results from the Nationwide Inpatient Sample Database. *Thyroid*. 2017 Jun; 27(6):825–31.
392. Jason B Liu, Julie A Sosa, Raymon H Grogan, Yaoming Liu, Mark E Cohen, Clifford Y Ko, Bruce L Hall. Variation of thyroidectomy-specific outcomes among hospitals and their association with risk adjustment and hospital performance. *JAMA Surg*. 2018 Jan; 153(1): e174593.
393. Mohan V, Lind R J. A review of treatment options for Graves' disease: why total thyroidectomy is a viable option in selected patients. *Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016 Sep; 6(4):32369.
394. Stathopoulos P, Gangidi S, Kotrotsos G, Cunliffe D. Graves' disease: a review of surgical indications, management, and complications in a cohort of 59 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44(6):713–17.
395. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery*. 1996 Dec;120(6):1020-4; discussion 1024-5.
396. Tsai SH, Chien SC, Nguyen PA, Chien PH, Ma HP, Asdary RN, et al. Incidences of hypothyroidism associated with surgical procedures for thyroid disorders: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol*. 2019 Dec 12;10:1378.
397. Baran JA, Bauer AJ, Halada S, Mostoufi-Moab S, Isaza A, Robbins S, et al. Clinical course of early postoperative hypothyroidism following thyroid lobectomy in pediatrics. *Thyroid*. 2021 Dec;31(12):1786-93.

398. Lin YS, Lin JD, Hsu CC, Yu MC. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J Surg Res.* 2017 Dec; 220:112–8.
399. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Jun;29(2):321-37.
400. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Jun; 404(4):421–30.
401. Maurer E, Maschuw K, Reuss A, Zieren HU, Zielke A, Goretzki P, et al. Total versus near-total thyroidectomy in Graves disease: Results of the randomized controlled multicenter TONIG-trial. *Ann Surg.* 2019; 270(5):755.
402. Frank ED, Park JS, Watson W, Chong E, Yang S, Simental AA. Total thyroidectomy: Safe and curative treatment option for hyperthyroidism. *Head Neck.* 2020 Aug;42(8):2123-8.
403. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K, et al. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience. *Endocr J.* 2019 Feb; 66(2):181–6.
404. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for thyroidectomy as treatment for Graves disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019 Apr; 12:1179551419844523.
405. Kus LH, Hopman WM, Witterick IJ, Freeman JL. Quality-of-life outcomes in Graves disease patients after total thyroidectomy. *Ear Nose Throat J.* 2017 Apr-May; 96(4-5):E8–15.
406. 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):e21–93.

407. Gunn A, Oyekunle T, Stang M, Kazaure H, Scheri R. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid surgery: An analysis of 11,370 patients. *J Surg Res.* 2020 Nov; 255:42–9.

408. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, Titan H, Meng D, Radler L, et al. Risk of complications after thyroidectomy and parathyroidectomy: a case series with planned chart review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Sep; 155(3):391–401.

409. Wang W, Xia F, Meng C, Zhang Z, Bai N, Li X. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39(6):746–50.

410. Barbuscia M, Querci A, Tonante A, Paparo D, Taranto F, Ilacqua A, et al. Total thyroidectomy in Basedow-Graves' disease treatment: our experience. *G Chir.* 2015; 36(3):117–21.

411. Reinhart HA, Snyder SK, Stafford SV, Wagner VE, Graham CW, Bortz MD, et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surgery.* 2018; 164(4):887–94.

412. Cipolla C, Graceffa G, Calamia S, Fiorentino E, Pantuso G, Vieni S, Latteri M. The value of total thyroidectomy as the definitive treatment for Graves' disease: A single centre experience of 594 cases. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019 Jun; 16:100183.

413. Bojic T, Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic V, Zoric G, Kalezic N, et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease – analysis of 1432 patients. *BMC Surgery.* 2015; 9(15):39.

414. Vital D, Morand GB, Meerwein C, Laske RD, Steinert HC, Schmid C, et al. Early timing of thyroidectomy for hyperthyroidism in Graves' disease improves biochemical recovery. *World J Surg.* 2017; 41(10):2545–50.

415. Garstka M, Kandil E, Saporova L, Bechara M, Green R, Haddad AB, et al. Surgery for Graves' disease in the era of robotic-assisted surgery: a study of safety and feasibility in the Western population. *Langenbecks Arch Surg.* 2018 Nov; 403(7):891–6.

416. Dawon Park, Hong Kyu Kim, Hoon Yub Kim. Transoral robotic thyroidectomy. *Int J Thyroidol*. 2018 May; 11(1):26–30.

417. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec; 79(6):618–35.

418. Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. *Gland Surg*. 2017; 6(5):476–81.

419. Болгов МЮ. Автоматизация медицинских учреждений: руководство пользователя TherDep5. Киев : Издательство Куприянова. 2006. 464 с.

420. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–27.

421. Назаренко ИИ, Кислова ИВ, Гусейнов ТМ. Флуорометрическое определение селена 2,3-диаминонафталином в биологических материалах. *Журн аналит химии*. 1975; 30(4):733–37.

422. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969 July 1;29(7): 982–4.

423. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jul;47(1):9–14.

424. Zhou Quan. Die Rolle der orbitalen MRT in der Differentialdiagnose von Erkrankungen der Augenmuskeln, des extrakonalen und subperiostalen Kompartimentes: Dissertation. 2003. Germany. 96 p.

425. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. 3rd Edition. IARC Press, Lyon, France; 2004.

426. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.

427. Зубкова СТ, Тронько НД. Сердце при эндокринных заболеваниях. 2-е изд. Киев : Медкнига; 2017. 283 с.

428. Ohta K, Endo T, Onaya T. The mRNA levels of thyrotropin receptor, thyroglobulin and thyroid peroxidase in neoplastic human thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Feb 14;174(3):1148–53.

429. Brönnegård M, Törring O, Böös J, Sylven C, Marcus C, Wallin G. Expression of thyrotropin receptor and thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in normal, hyperplastic, and neoplastic human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Aug;79(2):384–9.

430. Pötter E, Horn R, Scheumann GF, Dralle H, Costagliola S, Ludgate M, et al. Western blot analysis of thyrotropin receptor expression in human thyroid tumours and correlation with TSH-binding. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Nov 30;205(1):361–7.

431. Russo D, Arturi F, Chiefari E, Filetti S. Molecular insights into TSH receptor abnormality and thyroid disease. *J Endocrinol Invest*. 1997 Jan;20(1):36–47.

432. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Dumont JE, Vassart G, Abramowicz M. TSH receptor mutations and thyroid disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1998 May-Jun;9(4):133–40.

433. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, Swillens S, Dumont J, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep;80(9):2577–85.

434. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*. 1988 Feb;9(1):106–21.

435. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev.* 1998 Dec;19(6):673–716.
436. Huber GK, Safirstein R, Neufeld D, Davies TF. Thyrotropin receptor autoantibodies induce human thyroid cell growth and c-fos activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 May;72(5):1142–7.
437. Kashima K, Yokoyama S, Daa T, Takahashi K, Nakayama I, Noguchi S. c-myc expression is associated with increased proliferation activity in thyroid follicular cells of Graves' disease as stimulated by autoantibodies. *Eur J Endocrinol.* 1996 Jul;135(1):69–76.
438. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Dec 9;279(1):202–7.
439. Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol.* 1999 May;19(5):3278–88.
440. Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochimie.* 1999 Apr;81(4):403–7.
441. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, Belfiore A. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol.* 2001 Jun;54(3):121-4.
442. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, et al. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1995 Sep;96(3):1295–302.
443. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In:

Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtatery, Yamashita S, eds. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014:65-108.

444. Bogdanova T, Saenko V, Brenner A, Zurnadzhy L, Rogounovitch T, Likhtarov I et al. Comparative histopathologic analysis of “radiogenic” and “sporadic” papillary thyroid carcinoma: patients born before and after the Chernobyl accident. *Thyroid*.2018;28:880–89

445. 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.

446. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Birnie E, Hollenbach B, Schomburg L, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Mar;80(3):444-51.

447. Катеренчук ВІ, Катеренчук АВ. Препарати селену: чи доцільно застосовувати їх в терапії патології щитоподібної залози? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(2):124–32.

448. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves’ ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000 Apr;21(2):168–99.

449. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves’ ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989 Aug;73(8):639–44.

450. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves’ ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May;52(5):641–6.

451. Stamato FJ, Maciel RM, Manso PG, Wolosker AM, Paiva ER, Lopes AC, Furlanetto RP. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves’ ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol*. 2006 Nov-Dec;69(6):811–6.

452. Prummel MF. Graves’ ophthalmopathy: diagnosis and management. *Eur J Nucl Med*. 2000 Apr;27(4):373–6.

453. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2001 Aug;145(2):107–18.

454. Pemberton JD, Black BM. The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic goiter. *Surg Clin North Am*. 1948 Aug;28 (Mayo Clinic Number):935–52.

455. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*. 1988 Feb;11(2):107–12.

456. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med*. 1999 Aug 9-23;159(15):1705–8.

457. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Ieromonachou P, Karatzas T. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' Disease. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):347–54.

458. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol*. 2014 Nov-Dec;35(6):784–90.

459. Preece J, Grodsky S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2014 Nov;156(5):1153–6.

460. Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JS, Ren K, et al. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Manag Res*. 2018 May 21;10:1201–7.

461. Jackson D, Handelsman RS, Farrá Jc, Lew. JI. Increased incidental thyroid cancer in patients with subclinical chronic lymphocytic thyroiditis. *J Surg Res*, 2020;245:115–18.

462. Paparodis RD, Karvounis E, Bantouna D, Chourpiliadis C, Chourpiliadi H, Livadas S. Incidentally discovered papillary thyroid

microcarcinomas are more frequently found in patients with chronic lymphocytic thyroiditis than with multinodular goiter or Graves' disease. *Thyroid*, 2020 Apr;30(4):531–5.

463. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016; 388(10047):906–18.

464. Shim MS, Nam SM, Yoo JS, Kim HK, Lee SJ, Lee MY. The recurrence rate of Graves' disease among patients with subclinical thyrotoxicosis after initial remission with antithyroid agents. *Int J Thyroidol*. 2017; November 10(2): 77–81.

465. Wong KH, Rong SS, Chong KK, Young AL, Pang CP, Chen LJ. Genetic associations of Interleukin-related genes with Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16672.

466. Wong KH, Rong SS, Chong KK. Genetic associations of Interleukin-related genes with Graves' ophthalmopathy: a systemic review and metanalysis. *Sci rep*. 2015; 5:16672.

467. Slowik M, Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. *Endocr Res*. 2012; 37 (2): 89–95.

468. Fang S, Huang Y, Zhong S. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic Th17 cells in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (11):4273–83.

469. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P. Monokine induced by interferon gamma (IFN γ) (CXCL9) and IFN γ inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1803–9.

470. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. *Acta Pharm*. 2004; 54(2):79–89.

471. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem*. 2007; 3(3):281–4.

472. Zuo Y, Li Y, Gu X, Lei Z. The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10(4):4398-408.

473. Xu M-Y, Cao B, Yin J, Wang D-F, Chen K-L, Lu Q-B. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May; 7(5): 3813–27.

474. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, Zha B. 25-hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J*. 2017 Jun 29;64(6):581–7.

475. Пашковська Н.В. Ендокринна офтальмопатія при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014; 6(62):169–73.

476. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):72.

477. Олейник ВА. Клиника, диагностика и лечение посттиреотоксической энцефалоофтальмопатии [автореферат диссертации]. Киев; 1988. 44 с.

478. Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. *J Clin Ultrasound*. 2005 Oct;33(8):375–80.

479. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jun;142(6):591–7.

480. Gorman CA. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1998 Jun;8(6):539–43.

481. Lowery AJ, Kerin MJ. Graves' ophthalmopathy: The case for thyroid surgery. *The Surgeon*. 2009 Oct;7(5): 290–6.

482. Сидорова НМ, Казмірчук АП, Сидорова ЛЛ. Методи математичного прогнозування в медико-біологічних дослідженнях та їх теоретичні можливості в прогнозуванні перебігу COVID-19. Сучасні аспекти військової медицини. 2020; 27 (1): 213–27.

ДОДАТКИ

Додаток А1

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці (фахові видання), в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Олійник ВА, Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ. Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в процесі тиреостатичної терапії. Ендокринологія. 2013;18(4):5–10. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*

2. Тронько МД, Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, Бережна ІЮ, Антонів ВР. Аналіз результатів ультразвукових, цитологічних та морфологічних досліджень у хворих на дифузний токсичний зоб. Лікарська справа. 2015; 3-4:115–120. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

3. Булдігіна ЮВ, Шляхтич СЛ. Динаміка гормональних та імунологічних показників у процесі консервативного лікування хворих на дифузний токсичний зоб. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;6(70):35–40. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, збір даних та їх аналіз, клінічна інтерпретація, підготовка статті до друку).*

4. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб.

Ендокринологія. 2017; 22(2):108–114. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

5. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ. Характеристика окремих імунологічних показників у хворих з післяопераційним рецидивом хвороби Грейвса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):97–100. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Лисова ЗГ. Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2018;23(2):141–146. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

7. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Офтальмологічний журнал. 2019;2:50–54. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

8. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2019;6:49–55. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку).*

9. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ОС, Шляхтич СЛ, Раков ОВ. Білі плями у питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):42–51. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

10. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією. Ендокринологія. 2020;25(1):5–10. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

11. Булдігіна ЮВ. Чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан щитоподібної залози при цій нозології. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):46–52. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*

12. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Шляхтич СЛ, Тарашенко ЮМ. Ультразвукові та цитологічні характеристики вогнищевих утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса. Ендокринологія. 2020; 25(2):101–109. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

13. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шелковий ЄА, Федько ТВ. Ультразвукові характеристики орбіт у хворих з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2020;4:8–13. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в*

обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).

14. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку ЩЗ при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:26–32. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

15. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько П, Лисова ЗГ. Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ та їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(5):9–14. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження пацієнтів, аналіз, статистична оцінка та клінічна інтерпретація результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

16. Зурнаджи ЛЮ, Булдігіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження пацієнтів. Ендокринологія. 2020; 25(3):207–214. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

17. Булдігіна ЮВ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Степура НМ, Клочкова ВМ, Федько ТВ. Роль цитокінів – інтерлейкінів 1- β та 10 у розвитку ендокринної офтальмопатії при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2021; 4 (501):48–52. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, підготовка статті до друку).*

18. Булдігіна ЮВ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Шляхтич СЛ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження. Міжнародний

ендокринологічний журнал. 2021;17(5):34–45. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

19. Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько П. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. Ендокринологія. 2021;26(4):409–419. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

20. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Савосько П, Лисова ЗГ, Шляхтич СЛ. Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса. Офтальмологічний журнал. 2022; 1(504):51-57. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

21. Buldygina Yu.V., Zelinskaya A.V., Zurnadzhy L.Yu., Tarashenko Yu.M., Shlyakhtych S.L., Tronko M.D. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' diseases. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(4):15–20. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, дизайн дослідження, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка матеріалу).*

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Паньків ВІ. Коментарі до клінічних рекомендацій 2018 року Європейської тиреоїдної асоціації щодо аміодарон-асоційованої дисфункції щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):258-269. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, підготовка статті до друку).*

23. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: видавничий дім Медкнига; 2020. 368 с.

24. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТВ, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, Шляхтич СЛ. Удосконалення лікування ендокринної офтальмопатії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2016; № 167.

25. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ОС, Лисова ЗГ, Савосько П. Схема призначення препаратів селену при лікування хвороби Грейвса з аутоімунною офтальмопатією. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2018; № 264.

26. Булдыгіна ЮВ, Раков ОВ. Влияние тиреостатической терапии на уровень стимулирующих антител к рецептору ТТГ у больных с диффузным токсическим зобом. Матеріали VII з'їзду ендокринологів України, Київ, 15-18 травня 2007 р. (До 100-річчя від дня народження В.П. Комісаренка). Ендокринологія. 2007; 12 (додаток), с. 25. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, оформлення тез до друку).*

27. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Раков ОВ. Аутоімунна офтальмопатія у хворих на дифузний токсичний зоб: діагностика, лікування. Тези VIII з'їзду асоціації ендокринологів України, Київ, 20-22 жовтня 2014 р. Ендокринологія. 2014;19(4): с. 329-330. *(Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка та узагальнення результатів обстеження, підготовка тез до друку).*

28. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з офтальмопатією. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія. Додаток 1. 2018; 23(1): с. 36-37. *(Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз і статистична обробка отриманих даних, оформлення тез).*

29. Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, Щупачинська ЛО. До питань хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії». Ендокринологія. Додаток 1. 2018; 23(1): с. 44. *(Особистий внесок – аналіз та статистична обробка отриманих даних, оформлення тез).*

30. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ. Селенодефіцит у пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів. Харків, 19-22 листопада 2019 р. Проблеми ендокринної патології. 2019 (спеціальний випуск); с. 64. *(Особистий внесок – розробка плану досліджень, аналіз отриманих даних, статистична обробка та узагальнення результатів обстеження, підготовка тез до друку).*

31. Олійник ВА, Терехова ГМ, Федько ТА, Булдігіна ЮВ, Раков ОВ, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування ендокринної офтальмопатії. Патент України №88757. 2014 березень 25.

32. Шляхтич СЛ, Булдігіна ЮВ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Патент України №115686. 2017 квітень 25. *(Особистий внесок – аналіз баз даних обстежуваних пацієнтів).*

33. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТА, Клочкова ВМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування аутоімунної офтальмопатії. Патент України №117670. 2017 липень 10. *(Особистий внесок – ключова участь у зборі даних, статистичному аналізі отриманих даних).*

34. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Редько ТВ, Клочко ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та

обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування автоімунної офтальмопатії глюкокортикоїдами в поєднанні з препаратами вітаміну Д. Патент України №143015. 2020 липень 10. *(Особистий внесок – розробка плану досліджень, статистичний аналіз отриманих даних).*

Апробація отриманих результатів

Основні положення роботи представлено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня: VII З'їзді ендокринологів України (Київ, 2007 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез), VIII З'їзді ендокринологів України (Київ, 2014 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 2014 р., форма участі – публікація тез), науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (м. Київ, 2017 р., форма участі – усна доповідь), IX З'їзді ендокринологів України (м. Харків, 2019 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез), науково-практичній конференції в рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (м. Ужгород, 2019 р., форма участі – усна доповідь), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатівські читання» (м. Одеса, 2019 р., форма участі – усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (м. Одеса, 2019 р., форма участі – усна доповідь), науково-практичній конференції Асоціації лікарів-інтерністів Західної України (он-лайн 2021 р., форма участі – усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (он-лайн 2021 р., форма участі – усна доповідь), науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринології» (Київ 2022 р., форма участі – усна доповідь).

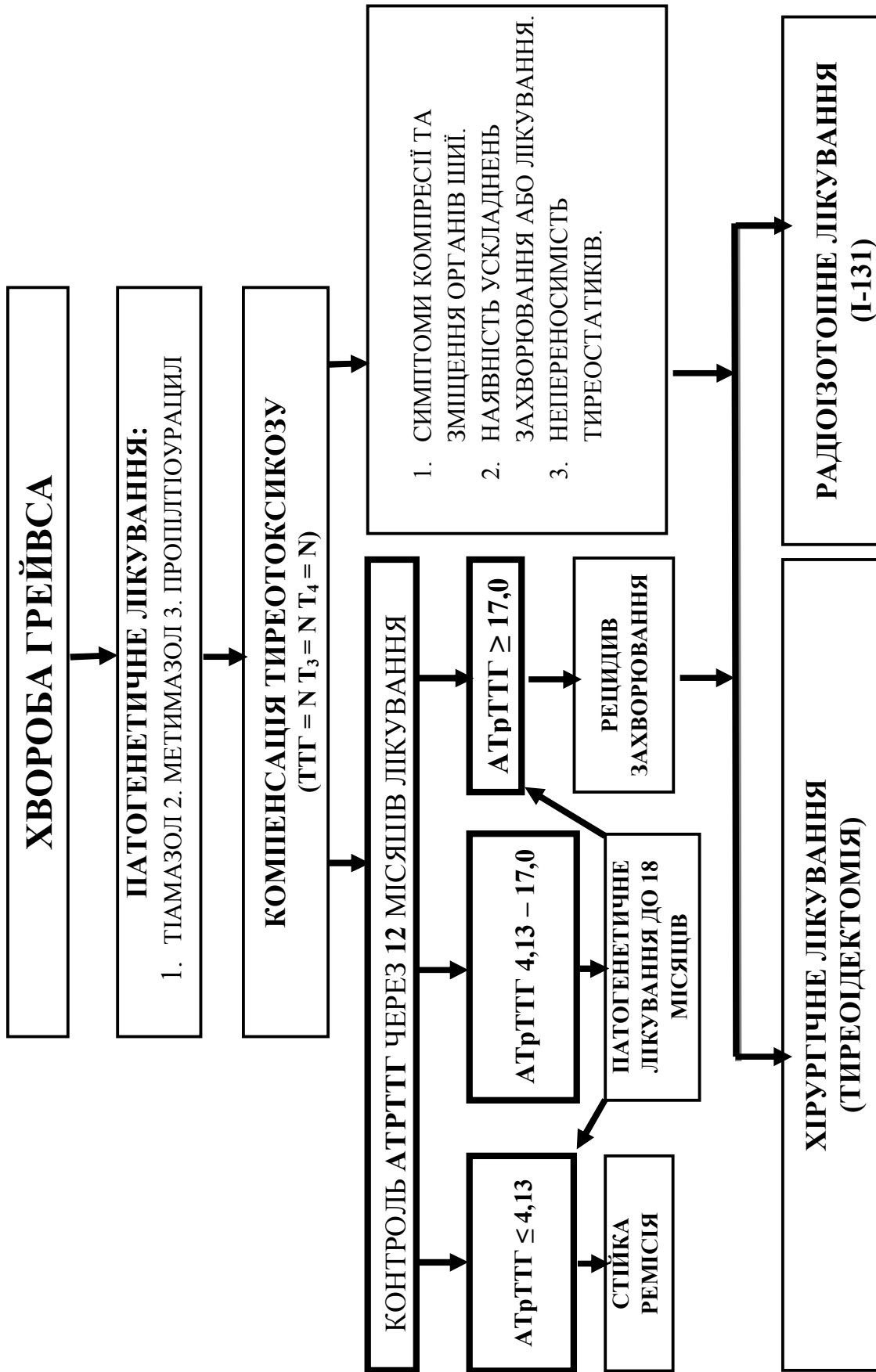


Рисунок 9.2.2. Удосконалений алгоритм лікування хвороби Грейвса.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Затверджую»

Григоренко Ірина Іванівна
керівник закладу, в якому проведено впровадження
«28» «09» 2018р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)
Комплексне лікування автоспінної сироваткою; приєднанням сепсу.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: *М. Гіт В. Бу. Вишгородська, в. ДУ "Київський національний університет імені Шевченка" ім. В.П. Кошарського ЧМАУ*
3. Джерело інформації: *Літературні джерела*
4. Де і коли впроваджено: *Гіт В. Іванівна, комплексне лікування хірургії камерної герметизації*
(назва лікувального закладу, дата впровадження) *2018р.*
Загальна кількість спостережень: *25*
5. Результати впровадження за період з *01.09.2018р. до 30.09.2018р.*
Позитивні: (кількість спостережень): *23*
Невизначені(кількість спостережень): *2*
Негативні (кількість спостережень) *0*
6. Ефективність впровадження: *Комплексне лікування автоспінної сироваткою; приєднанням сепсу; приєднанням сепсу у комплексі з лікуванням камерної герметизації; лікуванням камерної герметизації у комплексі з лікуванням сепсу.*
Зауваження, пропозиції: *Також лікувати та робити обстеження*

Дата *28.09.2018*



[Signature]

«Затверджую»

ГМАПО ім. П. П. Шупіка
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«27» «05» 2018р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)

Комплексне сімейне консультування автомобільної аварійності і пренаправленню слесарю

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: М. Кіт, вул. Вишгородська 6 №7 "Комплексне сімейне консультування і пренаправленню слесарю" ГМАПО ім. П. П. Шупіка

3. Джерело інформації: Інформаційний лист

4. Де і коли впроваджено: Загромадження ГМАПО ім. П. П. Шупіка, 2018р

(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень: 30

5. Результати впровадження за період з 30.01.2018р до 30.05.2018р

Позитивні (кількість спостережень): 27

Невизначені (кількість спостережень): 3

Негативні (кількість спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: Більш активне консультування сімей і аварійності автомобільної аварійності
Зауваження, пропозиції: Розробити інформаційні листи про сімейне консультування і аварійності автомобільної аварійності

Дата 27.05.2018р



[Handwritten signature]
Сем О. С.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо) «Схема призначення препаратів селену при онкологічній хворобі Трейвса з автономного автомобіля»
 2. Ким запропонована, адреса, виконавець: м. Київ, вул. Вишгородська, 6 ДУ "Інститут ендокринології та об'єднану роботу з м. В.П. Кандишаренка
Данни вулиці м.
 3. Джерело інформації:
Інформаційний лист.
 4. Де і коли впроваджено: Лівека міська
Клінічна лікарня N 3
(назва лікувального закладу, дата впровадження)
- Загальна кількість спостережень: 20
5. Результати впровадження за період з 01.01.2019 до 30.06.2019 р.
 Позитивні (кількість спостережень): 18
 Невизначені (кількість спостережень): 2
 Негативні (кількість спостережень): 0
 6. Ефективність впровадження: Схема комбінованого ліку-
вання автономного автомобіля за хвороби
Трейвса з використанням препаратів селену
показує стан хворого, який триває у хорошій
Зуваження, пропозиції: реабілітації, протекції організму,
класе.

Дата 28.11.2019 р.

Підпис [Signature]



«Затверджую»

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)
 «Схема призначення препаратів селену при лікуванні хвороби Трейвіса з автотімуною ортальмопатією»
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: м. Київ, вул. Вишгородська, 69
ДУ "Національний експериментальний та клінічний
резерв ім. В.П. Калішарова НАМН України»
3. Джерело інформації: Інформаційний лист
4. Де і коли впроваджено: Запорізька експериментальна НАМН
ім. І.Ф. Шупіка, 2019 р.
 (назва лікувального закладу, дата впровадження)
- Загальна кількість спостережень: 30
5. Результати впровадження за період з 30.01.19 до 30.06.2019 р.
 Позитивні (кількість спостережень): 28
 Невизначені (кількість спостережень): 2
 Негативні (кількість спостережень): 0
6. Ефективність впровадження: Розширення застосування
схеми призначення препаратів селену при
автотімуною ортальмопатією при лікуванні
хвороби Трейвіса лідокаїном з ефективною
лікуванням, призначення препаратів селену
всес.
- Зауваження, пропозиції:

Дата 27.11.2019 р.Підпис Самсон О.Я.

«Затверджую»

Колієвська А.У.
Медсестра ендокринології
на об'єкті психіатричного лікування
З.П. Колієвська 12.12.21



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Медична рекомендація, тощо)

Лікувальна тактика ендокринологічної патології тиреоїда з діабетом 2 типу в амбулаторних умовах і корекцією його метаболізмів в процесі психотерапевтичної терапії.
Ким запропонована, адреса, виконавець:

3. Джерело інформації: Бурдигіна Т.В., Терехова Г.М.
«Алгоритми лікування діабету 2 типу з ендокринологічної патологією тиреоїда»
(Світ. медична газета, № 6 14-21)

4. Де і коли впроваджено: Колієвська А.У. / медсестра ендокринології на об'єкті психіатричного лікування З.П. Колієвська 12.12.21
(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень: _____

5. Результати впровадження за період з 20.04.21 до 20.12.21

Позитивні (кількість спостережень): 28

Невизначені (кількість спостережень): 2

Негативні (кількість спостережень): 1

6. Ефективність впровадження: Отримання згоди з адекватною корекцією цього показника в процесі терапії психотерапевтичної патології при хворобі тиреоїда.
ауваження, пропозиції:

Дата 20.12.21

Підпис
Колієвська А.У.

«Затверджую»
Поспеленко А.У. «Методичні рекомендації та оцінку
резовень Г.В. В.П. Колігаренко
НАМН України» (на підставі протоколу впровадження)



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)

«Діагностична аудіоелектрична діагностика слуху в середньому та високочастотному діапазоні»

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Терехова Г.В., Бучерік Ю.А.

3. Джерело інформації: Сайт НАМН України, посилання: [https://www.naq.gov.ua/ua/ukr/2022/05/13/13-05-2022-01](#), Терехова Г.В., Шляхетська С.В. «Методичні рекомендації до проведення аудіоелектричної діагностики слуху»

4. Де і коли впроваджено: Поспеленко А.У. «Методичні рекомендації та оцінку резовень Г.В. В.П. Колігаренко НАМН України» (на підставі протоколу впровадження)

Загальна кількість спостережень: _____

5. Результати впровадження за період з 26.05.21 до 24.01.22.

Позитивні (кількість спостережень): 24

Невизначені (кількість спостережень): 1

Негативні (кількість спостережень): 1

6. Ефективність впровадження: При впровадженні «Діагностичної аудіоелектричної діагностики слуху в середньому та високочастотному діапазоні» у школі, при проведенні резовень Г.В. В.П. Колігаренко, спостережень в середньому та високочастотному діапазоні, аудіоелектричної діагностики слуху, резовень Г.В. В.П. Колігаренко, НАМН України.

Дата 24.01.2022

Підпис



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)

Комплексне лікування автоімунної ортальмопатії у хворих на дисциркульозні захворювання з використанням препаратів в'їтасеїну №3

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: *Ду. Інститут ендокринології та обшного режиму ім. В.В. Комісаренка ФРАМЧУ*

3. Джерело інформації: *Будушина О.В., Бердєєва Т.М. Стратегія №3. "Асоціація вітамінів D з аутоімунною ортальмопатією при хворобі Трейбса" / Офтальмологічний журнал, 2019, № 6, с. 14-20.*

4. Де і коли впроваджено: *Лікарка місцева клінічна лікарня №3.*

(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень: *25*

5. Результати впровадження за період з *01.01.20р* до *30.04.20р*

Позитивні (кількість спостережень): *20*

Невизначені (кількість спостережень): *3*

Негативні (кількість спостережень): *2*

6. Ефективність впровадження: *Комплексне лікування автоімунної ортальмопатії з хворобі Трейбса*

з використанням препаратів в'їтасеїну №3 та інших препаратів

Зуваження, пропозиції: *немає*

Дата *26.11.2020р*

Підпис