

УДК 616.441-089.168- 617.7-02

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539142>

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З ЕНДОКРИННОЮ ОФТАЛЬМОПАТІЄЮ

Шевченко С.І., Циганенко О.С., Брек О.О., Цимбал М.М.

Харківський національний медичний університет

TREATMENT TACTICS OF PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITRE IN COMBINATION WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Shevchenko S.I., Tsyganenko O.S., Brek O.O., Tsymbal M.M.

Kharkiv National Medical University

Summary/Резюме

Вивчено вплив вибору обсягу оперативного втручання на ступінь вираженості ендокринної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб, який залежить від стадії тиреоїдасоційованої офтальмопатії, від рівня антитіл до рецепторів ТТГ, тривалості тиреотоксикозу, тривалості консервативної тиреостатичної терапії. На нашу думку, чим раніше виконане хірургічне лікування у цих хворих, тим краще результат щодо перебігу та результату тиреоїдасоційованої офтальмопатії.

Ключові слова: ендокринна офтальмопатія, дифузний токсичний зоб, оперативне втручання.

The influence of the choice of the volume of surgical intervention on the severity of endocrine ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter, which depends on the stage of thyroid-associated ophthalmopathy, the level of antibodies to TSH receptors, the duration of thyrotoxicosis, and the duration of conservative thyrostatic therapy, was studied. In our opinion, the earlier surgical treatment is performed in these patients, the better the outcome in terms of the course and outcome of thyroid-associated ophthalmopathy.

Key words: endocrine ophthalmopathy, diffuse toxic goiter, surgery

Актуальність

Збільшення випадків захворювання щитовидної залози (ЩЗ), зокрема дифузного токсичного зобу (ДТЗ), передбачає і зростання числа хворих з екстратиреоїдною патологією [1, 2]. Не менш поширеною екстратиреоїдною патологією в пацієнтів із тиреотоксикозом є ендокринна офтальмопатія (ЕОП), що являє собою прогресуюче захворювання м'яких тканин орбіти й ока, в основі якого лежить запалення екстраокулярних м'язів і орбітальної клітковини, опосередковане імуномедіаторами [3,4]. За даними літератури, частота ЕОП на тлі гіперфункції щитоподібної залози становить 73-93% [5,6]. До теперіш-

нього часу немає чітких даних про причину виникнення захворювання, оскільки досі відсутня єдина думка щодо механізму розвитку захворювання [7].

У світлі сучасних уявлень, патогенез ЕОП розглядається з двох позицій. На думку одних авторів, ЕОП - самостійне аутоімунне захворювання з переважним ураженням ретробульбарних тканин. За ЕОП виявляються антитіла до мембран окорухових м'язів, фібробластів і орбітальної клітковини. На тлі запуску аутоімунних реакцій за наявного антигенспецифічного дефекту Т-супресорів відбувається виживання і розмноження клонів Т-хелперів, спрямованих проти аутоантигенів ЩЗ і м'яких тканин ор-

біти. Надалі лімфоцити і макрофаги, інфільтруючи тканини орбіти, вивільняють цитокіни (біологічно активні речовини пептидної природи, які регулюють гемопоез, імунну відповідь, запальні процеси, беруть участь в ангиогенезі, апоптозі, хемотаксисі тощо), що індуюють утворення молекул HLA II класу і адгезивних молекул. Цитокіни стимулюють проліферацію ретробульбарних фібробластів, вироблення колагену і глікозаміногліканів (ГАГ). ГАГ у з'єднанні з білком утворюють протеїн, здатний зв'язувати воду і викликати набряк м'яких тканин орбіт [3,8]. Згідно з іншою теорією, можливий механізм розвитку ЕОП пов'язаний із перехресним реагуванням антитіл до ЩЗ із тканинами орбіт, які найчастіше зустрічаються при ДТЗ [8].

На наш погляд, більш поглибленого вивчення також потребують питання, що стосуються класифікації ЕОП. Оскільки клінічна картина офтальмопатії, зумовленої тиреоїдним гормональним дисбалансом, представлена великим розмаїттям клінічних симптомів та їхньою комбінацією, це, своєю чергою, ускладнює більш повно відобразити й визначити ступінь ураження м'яких тканин орбіти й ока у хворих із ДТЗ. Для систематизації клінічних проявів ЕОП було розроблено і запропоновано безліч класифікацій.

Наприклад, зарубіжні офтальмологи користуються класифікацією NOSPECS, запропонованою 1969 р. і модифікованою 1977 р. S. Werner, відповідно до якої виокремлюють 6 класів за тяжкістю захворювання. Однак, за допомогою класифікації NOSPECS можна описати лише результат обстеження, крім того, дана система недостатньо характеризує ефективність лікування і не дає змоги судити про стадію розвитку процесу [9, 10].

У 1991 році K. Boergen та C. Pickardt було запропоновано класифікацію LEMO, у якій усі ознаки систематизовано за класами з літерною символікою: зміни повік (L), наявність екзофтальму (E), ураження екстраокулярних м'язів (M) і зміни зорового нерва (O) [11]. На наш погляд, перераховані вище класифікації з позиції хірурга дуже

великі, важко запам'ятовуються, не повною мірою дають змогу оцінити й визначити ступінь вираженості, стадії розвитку патологічних процесів, які відбуваються в м'яких тканинах орбіти й ока, що розвиваються на тлі тиреоїдного гормонального дисбалансу.

Також потребують поглибленого вивчення і дослідження питання, що стосуються вибору методів лікування хворих з ЕОП різного ступеня вираженості в поєднанні з ДТЗ, а також визначення обсягу оперативного втручання на ЩЗ у даній категорії хворих. За даними зарубіжної та вітчизняної літератури серед учених точиться дискусія щодо впливу обсягу оперативного втручання на динаміку регресування проявів офтальмопатії тиреотоксичного ґенезу [13, 14]. Одні вчені вважають, що перебіг ЕОП значно регресує після проведення в даній категорії пацієнтів тиреоїдектомії. Існує й інша думка, що в міру збільшення тривалості патологічного процесу клітинна інфільтрація м'яких тканин орбіти заміщується фіброзною тканиною, що призводить до грубих фіброзних змін в екстраокулярних м'язах, а виконане оперативне втручання в об'ємі тиреоїдектомії не сприяє значному позитивному ефекту, а саме зменшенню екзофтальму, поліпшенню функцій органа зору [15, 16].

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу вибору об'єму оперативного втручання на ступінь вираженості ендокринної офтальмопатії у хворих із дифузним токсичним зобом.

Матеріали та методи

Для розв'язання поставленого завдання в дослідження було включено 75 хворих із ДТЗ, із них у 27 пацієнтів було діагностовано ЕОП. Вік обстежених пацієнтів варіював від 25 до 52 років. Середній вік хворих становив 36 років. Передбачувана тривалість захворювання у вивчених випадках варіювала від 1 року до 8 років. Усі пацієнти перебували на оперативному лікуванні у КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №17» Харківської міської ради у 2018 - 2023 рр. Серед них було 66 (88,6%) жінок і 9 (11,4%) чоловіків. Усім пацієнтам проводили загальноклініч-

не обстеження, а також дослідження функції ЩЗ, що включало в себе визначення імуноферментним методом вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові: загального та вільного тироксину, загального та вільного трийодтироніну, а також вміст тиреотропного гормону, антитиреоїдних аутоантитіл до пероксидази тироцитів, до тиреоглобуліну, антитіл до рецептора ТТГ.

У 54 хворих (71,4%) діагностовано тиреотоксикоз середнього ступеня тяжкості, 21 (28,6%) пацієнт мав тяжкий ступінь тиреотоксикозу на тлі збільшення щитоподібної залози III і IV ступеня. Пацієнти, у яких було верифіковано ЕОП, оглянуті та проконсультовані офтальмологом. Усім було проведено клініко-офтальмологічне обстеження: огляд переднього відрізка ока, оцінювали гостроту зору за допомогою таблиць Головіна-Сівцева, вимірювали протрузію очних яблук дзеркальним екзофтальмометром Гертеля, а також проводили ультразвукове дослідження орбіт. У 27 (36%) хворих було встановлено ендокринну офтальмопатію I і II ступеня. Основними скаргами пацієнтів з боку органа зору були наявність одно- або двостороннього екзофтальму у 25 (92,6%) досліджуваних, слюзотеча - 17 (63%), набряк повік - 15 (55,5%), погіршення зору - 9 (33,3%), птоз - 3 (11,1%).

Показаннями для проведення оперативного лікування хворих із ДТЗ у поєднанні з ЕОП стали відсутність ефекту і прогресування тиреотоксикозу та ЕОП на тлі проведеної тиреостатичної та симптоматичної терапії, алергічні реакції на тиреостатики, лейкопенія, яка спостерігається під час консервативного лікування тиреотоксикозу, великі розміри зобу, порушення серцевого ритму на кшталт миготливої аритмії із симптомами серцево-судинної недостатності. Усіх хворих було прооперовано на тлі медикаментозного еутиреозу або тиреотоксикозу в стадії медикаментозної субкомпенсації.

Результати та їх обговорення

Обираючи об'єм оперативного втручання у хворих із ДТЗ у поєднанні з ЕОП різного ступеня вираженості, ми звертали увагу не тільки на динаміку змін у концен-

трації тиреоїдних гормонів, а й на показники антитіл до рецептора ТТГ на тлі проведеної терапії. Середній рівень антитіл до рецептора ТТГ до операції в цієї категорії пацієнтів становив $11,79 \pm 1,3$ Ме/л. Нами було відзначено, що вищі показники рівня антитіл до рецепторів ТТГ спостерігалися в тих хворих, які мали ЕОП II ступеня (13 пацієнтів - 48,1%), а також тяжкий ступінь тиреотоксикозу. Таким чином, 19-ти (70,3%) хворим було проведено субтотальну резекцію ЩЗ, 8-ми (29,7%) пацієнтам виконано оперативне втручання в обсязі тиреоїдектомії.

Аналізуючи динаміку концентрації антитіл у сироватці крові до рецепторів ТТГ у прооперованих хворих із приводу ДТЗ у поєднанні з ЕОП, ми спостерігали достовірне зниження цього показника на 3 місяці після перенесеної операції. Однак інтенсивність зниження цього показника насамперед залежала від виконаного обсягу оперативного втручання. Таким чином, значне зниження титру антитіл до рецепторів ТТГ з $11,79 \pm 1,3$ до $7,8 \pm 4,3$ Ме/л спостерігалось в пацієнтів, яким проведено тиреоїдектомію, до шести місяців цей показник зменшився ще на 30% від вихідного і до дванадцяти місяців після перенесеної операції практично наближався до норми - $2,07 \pm 0,5$ Ме/л за норми 1,75 Ме/л.

Крім зниження титру антитіл у цієї категорії пацієнтів відзначено і регрес клінічних проявів ЕОП. На нашу думку, зниження активності очних симптомів у цих пацієнтів зумовлене тим, що видалення ЩЗ призвело до зниження, а потім і до повного зникнення антитіл, які спричиняють і підтримують розвиток, прогресування ЕОП. У хворих, яким було проведено субтотальну резекцію ЩЗ, нами зафіксовано таку динаміку показників титру антитіл до рецепторів ТТГ: до трьох місяців після перенесеної операції зниження показників було зафіксовано на 15% від вихідного показника, до шести місяців - на 35%, до дванадцяти - на 50%. Так само було відзначено, що в тих пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в об'ємі субтотальної резекції ЩЗ, зниження активності очних симптомів у післяопераційно-

му періоді залежало насамперед від тривалості консервативної тиреостатичної терапії. У 33,3% випадків ми відмітили більш інтенсивне регресування ЕОП за нетривалого консервативного лікування ДТЗ, чого не можна сказати за тих хворих, яким тривалу кількість часу проводилося лікування тиреотоксикозу. У цих хворих після субтотальної резекції ЩЗ зберігався підвищений титр антитіл до рецепторів ТТГ, що опосередковано свідчило про триваючий аутоімунний процес у параорбітальному комплексі та подальше прогресування ЕОП.

Висновок

Таким чином, вибір об'єму оперативного втручання у хворих із ДТЗ у поєднанні з ЕОП залежить від стадії тиреоїдасоціюваної офтальмопатії, від рівня антитіл до рецепторів ТТГ, тривалості тиреотоксикозу, тривалості консервативної тиреостатичної терапії. Також ми вважаємо, що чим раніше проведено хірургічне лікування у хворих із ДТЗ у поєднанні з ЕОП, тим кращий результат щодо перебігу та результату тиреоїдасоціюваної офтальмопатії.

References / Література

1. Singh G, Anastasopoulou C, Correa R. Diffuse Toxic Goiter. 2023 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491782.
2. Lavruk KZ, Dudiy PF, Skrypnyk NV, Mishchuk VH, Vytvytskiy ZY. Clinical-laboratory and ultrasound parallels of changes in the liver and thyroid gland in diffuse toxic goiter. J Med Life. 2022 Jan;15(1):78-88. doi: 10.25122/jml-2021-0291.
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marini M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. 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. doi: 10.1530/EJE-21-0479
4. 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 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
5. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, Sundar G, Khoo CM. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Oct;93(4):363-374. doi: 10.1111/cen.14296.
6. Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of Thyroid Eye Disease in Graves' Disease Patients With and Without Orbitopathy. Thyroid. 2019 Apr;29(4):557-562. doi: 10.1089/thy.2018.0665
7. Souri Z, Pakdel F. Immune Checkpoints and Graves' Disease, Thyroid Eye Disease, and Orbital Myopathy: A Comprehensive Review. J Ophthalmic Vis Res. 2024 Sep 16;19(3):368-380. doi: 10.18502/jovr.v19i3.15047
8. Perros P, Arkovikj MP, Panagiotou GC, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, et al. Asymmetry indicates more severe and active disease in Graves' orbitopathy: results from a prospective cross-sectional multicentre study. J Endocrinol Invest. 2020 Dec;43(12):1717-1722. doi: 10.1007/s40618-020-01258-w.
9. Frueh BR. Why the NOSPECS classification of Graves' eye disease should be abandoned, with suggestions for the characterization of this disease. Thyroid. 1992 Spring;2(1):85-8. doi: 10.1089/thy.1992.2.85
10. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab. 1977 Jan;44(1):203-4. doi: 10.1210/jcem-44-1-203
11. Boergen KP, Pickardt CR (1991) Neueinteilung der endokrinen Orbitopathien. Med Welt. 1991; 42:72-76.
12. Hall AJH, Topliss DJ. Medical and surgical treatment of thyroid eye disease. Intern Med J. 2022 Jan;52(1):14-20. doi: 10.1111/imj.15067
13. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022 Jun;51(2):287-304. doi: 10.1016/j.ecl.2021.12.004
14. Honglertnapakul W, Cavuoto KM, McKeown CA, Capy H. Surgical treatment of strabismus in thyroid eye disease: characteristics, dose-response, and outcomes. J AAPOS. 2020 Apr;24(2):72.e1-72.e7. doi: 10.1016/j.jaapos.2019.12.014
15. Williams JS, Sahu PD. Surgical management of the orbit in thyroid eye disease: lateral orbital decompression. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Aug 1;29(4):289-293. doi: 10.1097/MOQ.0000000000000728
16. Lu JE, Bergman M, Burnstine MA. Technique for modified transantral orbital decompression for improved cosmesis in stable thyroid eye disease. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021 Nov;50(11):1440-1442. doi: 10.1016/j.ijom.2021.02.006.

*Вперше надійшла до редакції 30.06.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*