

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

д-р Мария Асенова Стойнова

**Ефективност на кортикостероидното лечение и
телегаматерапията на орбити при пациенти с тиреоид-
асоцирана офталмопатия (ТАО)**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационния труд
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
по докторска програма „Ендокринология“

Научен ръководител

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева

София, 2022

Дисертационният труд е с обем 139 стандартни машинописни страници текст и е онагледен с 29 таблици и 6 фигури. Библиографската справка съдържа 259 литературни източници, от които 7 са на български автори.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет–София, състоял се на 10.03.2022 г. Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 14.07.2022 г., 12:00 ч. в учебната зала на УСБАЛЕ „Академик Иван Пенчев“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн
2. Проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, дмн
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм
4. Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм
5. Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм.

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по Ендокринология, МФ на МУ-София и са публикувани на интернет страницата на МУ–София.

Съдържание

Използвани съкращения	4
Въведение	5
Цел и задачи	8
Материали и методи	9
Резултати	24
Обсъждане	56
Изводи	77
Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер	78
Публикации във връзка с дисертационния труд	79
Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията	80
Научни проекти, свързани с дисертацията	83

Използвани съкращения

АИТЗ аутоимунно тиреоидно заболяване
АНА антинуклеарни антитела
ГК глюкокортикоиди/глюкокортикоиден
ВОН вътреочно налягане
ДОН дистиреоидна оптична невропатия
ИгЕ имуноглобулин Е
ИЛ интерлевкин
ИТМ индекс на телесна маса
МП метилпреднизолон
ОР орбитална радиотерапия
ТАО тиреоид-асоциирана офталмопатия
ТАТ тиреоглобулинови антитела
Тг тиреоглобулин
ТГТ телегаматерапия
ТПО тиреоид-пероксидазни антитела
АР appearance, външен вид
CAS clinical activity score, индекс на клинична активност
ЕТА European Thyroid Association, Европейска Тиреоидна
Асоциация
EUGOGO European Group on Graves' Orbitopathy,
Европейска група за изучаване на ТАО
QoL quality of life, качество на живот
TRAb TSH-рецепторни антитела
VF visual function, зрителна функция

I. Въведение

Тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО) е заболяване, засягащо ретроорбиталните меки тъкани, което етиопатогенетично се асоциира с аутоимунно тиреоидно заболяване (АИТЗ), най-често Базедова болест. Честотата на ТАО е относително ниска, особено по-тежките ѝ форми, които се срещат в едва 5-6% от случаите. Етиологията и патогенезата на заболяването не са напълно изяснени. Счита се, че редица рискови фактори (тиреоидна дисфункция, тютюнопушене, стрес, радиойодтерапия) могат да отключат заболяването у генетично предразположени индивиди. В патогенезата на ТАО основа роля играе взаимодействието между TSH-рецепторните антитела (TRAb) и съответния рецептор, експресиран на повърхността на ретроорбиталните фибробласти. В този процес взимат участие и редица цитокини и имунни клетки. До момента ролята на редица други антитела, протеини и растежни фактори остава не напълно изяснена. В крайна сметка хроничният локален аутоимунен възпалителен процес при ТАО води до преобразуване на ретроорбиталните пространства с натрупване на мастна тъкан, хидрофилни вещества, оток и фиброзиране на очедвигателните мускули и меки тъкани.

Клиничната картина на ТАО е разнообразна и се определя от тежестта и типа на очното засягане. Прояви на ТАО са: проптоза, очедвигателни нарушения, ретракция на клепачите, повишено вътреочно налягане (ВОН), двойно виждане, оточни прояви, богата субективна симптоматика, роговични дефекти, като в най-тежките

случаи може да се стигне дори до намаление или загуба на зрението. В зависимост от тежестта на промените формата на ТАО бива лека, умерено-тежка и тежка и застрашаваща зрението. Активността на възпалителния процес се оценява посредством изчисляване на т.нар. индекс на клинична активност (clinical activity score, CAS), на базата на който ТАО бива класифицирана като активна (при $CAS \geq 3$) или неактивна (при $CAS < 3$). При пациентите с ТАО качеството на живот е силно влошено. Очните промени дават негативно отражение както на зрителната функция, така и на външния вид, като последното е свързано със значителни психосоциални проблеми.

Диагнозата на ТАО се базира на подробна оценка на тиреоидния хормонален и имунологичен статус, а след това и на внимателна оценка на очното засягане от екип от ендокринолог и офталмолог. Коректното определяне на формата и активността на заболяването е ключово за избора на оптимална терапевтична стратегия. Леките форми най-често имат спонтанна благоприятна еволюция при поддържане на еутиреоидно състояние, контрол на рисковите фактори и евентуално прием на селен и локална терапия. При лечението на умерено-тежките и тежките форми се разчита на различни имуномодулаторни средства, никое от които не дава 100% ефективност и рядко се стига до пълно излекуване на офталмопатията. От десетки години в клиничната практиката венозните глюкокортикоиди (ГК) са утвърдени като терапия на първа линия в тези случаи. Техните противовъзпалителни и имunosупресивни свойства са определящи за повлияването на очното

възпаление. Ефективността им варира широко в различните проучвания. В консенсуса на Европейската тиреоидна асоциация (European Thyroid Association, ETA) и Европейската група за изучаване на ТАО (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO) се препоръчва ежеседмично приложение на метилпреднизолон (МП) с намаляване на дозата във втората половина на курса в обща доза - 4.5 гр., а според най-актуалните препоръки – 7.5 гр. Възможно лечение на първа линия е и комбинацията микофенолат и венозни ГК. В редица клинични центрове, включително и у нас, и до днес се използват различни режими, схеми и дози на приложение на венозните ГК с ненапълно проучени ефективност и профил на безопасност.

При около $\frac{1}{4}$ от пациентите терапевтичен отговор към ГК липсва и в тези случаи се налага използването на терапия от втора линия. У нас най-често пациентите се насочват за провеждане на локално лъчение на орбитите. Използваното нискодозово фракционирано фокусирано облъчване на ретроорбиталните пространства е с неспецифични противовъзпалителни свойства. Неговата ефективност по литературни данни е около 60%. Понастоящем се проучва ефективността на редица имunosупресори и биологични агенти, някои от които дори вече са включени в консенсуса на ETA и EUGOGO като възможни терапии на втора линия – ритуксимаб, циклоспорин, тепротумумаб, тоцилизумаб и азатиоприн.

При застрашаващата зрението форма на ТАО лечение на първи избор са високи дози венозни ГК, а при липса на ранно повлияване – спешна орбитална декомпресия.

Остатъчните очни прояви при неактивна ТАО могат да бъдат лекувани хирургично.

Различни биохимични и химични показатели са проучвани в ролята си на предиктори на терапевтичния отговор – пол, възраст, тютюнопушене, CAS, давност на ТАО, TRAb, възпалителни маркери, микроРНК, полиморфизми на гена на ГК рецептор, магнитнорезонансни (МР) изображения на орбити. Ранното прогнозиране на терапевтичния отговор, особено към ГК лечение, би позволило навременно адаптиране на дозите и схемите на приложение на венозните ГК и/или своевременен избор на терапия от втора линия.

II. Цел и Задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е да се оцени ефективността на системната ГК терапия и ОР за лечение на ТАО чрез анализ на промените, настъпващи в клиничните прояви на ТАО и качеството на живот, както и да се потърси корелация между някои клинични и биохимични показатели и терапевтичния отговор. За изпълнение на зададена цел си поставихме следните задачи:

1. Да оценим ефективността и безопасността на системното ГК лечение при пациенти с активна умерено-тежка и тежка ТАО според динамиката на клиничните прояви в хода на лечебния курс.
2. Да сравним ефективността и безопасността на два различни ГК режима при лечение на ТАО според динамиката на клиничните прояви в хода на терапевтичния курс.

3. Да оценим ефективността и безопасността на ОР, приложена като средство на първи избор - при контраиндикации за приложение на оптимални дози венозни ГК, както и като средство на втори избор - при непълно или недостатъчно неповлияване от лечението с ГК.

4. Да сравним ефективността на системното ГК лечение и ОР за лечение на активна умерено-тежка и тежка ТАО според динамиката на клиничните прояви в хода на лечебния курс.

5. Да потърсим потенциалните фактори, които оказват влияние или биха могли да прогнозираят изхода от лечението чрез:

5.1. Изследване на нивата на някои серумни маркери на възпалението при пациенти с умерено-тежка и тежка форма на ТАО и определяне на корелацията им с клиничната активност на заболяването и с терапевтичния отговор след приложено системно ГК лечение.

5.2. Изследване на нивата на някои имунологични показатели при пациенти с ТАО и определяне на връзката им с клиничните прояви на ТАО и терапевтичния отговор при пациентите, показани за системно лечение с ГК.

III. Материали и методи

Подбор на пациенти. За периода 2017-2020 година в Трета Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са постъпили 221 пациенти с ТАО с различни тежест и активност. Диагнозата ТАО е поставена на базата на типичните клинични прояви (мекотъкано ангажиране, проптоза, очедвигателни нарушения, двойно виждане,

субективни оплаквания) на фона на клинични, хормонални и имунологични данни за Базедова болест. Наличието само на субективни оплаквания без обективна находка от очния статус счетохме за недостатъчно за поставяне на диагнозата ТАО. В случай на едностранно засягане пациентите бяха насочвани за провеждане на КТ на орбити за отхвърляне на други диференциално-диагностични възможности. Пациентите с очни промени, но без убедителни клинични и лабораторни данни за АИТЗ не бяха включени в проучването с оглед на възможността да се отнася за миозит или друга по-рядка патология на ретроорбиталните пространства. При всички пациенти с ТАО беше снет подробен офталмологичен статус, след което бяха определени тежестта и активността на заболяването съобразно актуалните препоръки на ЕТА и EUGOGO. За целите на дисертационния труд в настоящето проучване след прилагане на изброените по-долу включващи и изключващи критерии са включени 88 пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО в стадий на клинична активност, показани за провеждане на ГК лечение или ОР.

Критерии за включване на пациентите в проучването.

Критерии за включване на пациенти, показани за системно ГК лечение. Подборът на пациентите, показани за системно ГК лечение, се извърши след прилагане на следните критерии:

Включващи критерии: 1) активна умерено-тежка ТАО; 2) липса на предхождащо системно ГК лечение и/или ОР; 3) еутиреоидно състояние под лечение.

Исключващи критерии: 1) неовладян хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм; пациентите с явен хипер- или хипотиреоидизъм бяха включени в проучването след достигане на стабилно еутиреоидно състояние. Пациентите, развили явна тиреоидна дисфункция в хода на ГК курс, бяха изключени (3-ма пациенти); 2) форми на ТАО, при които липсват индикации за системно ГК лечение – лека ТАО (62-ма пациенти), неактивна умерено-тежка и тежка ТАО (47 пациенти); 3) форми на ТАО, които биха могли да изискват модификации на лечебния протокол (по-високи дози ГК, спешно оперативно лечение, друга адювантна терапия) – застрашаваща зрението ТАО, в т.ч. ДОН (11 пациенти) 5) контраиндикации за използване на системно ГК лечение в оптимални дози – застойна сърдечна недостатъчност, NYHA клас III-IV (4-ма пациенти), неконтролирана АХ (2-ма пациенти), тежко психиатрично заболяване (2-ма пациенти).

След прилагане на посочените критерии общо 62-ма пациенти с активна умерено-тежка и тежка ТАО бяха включени в проучването.

Критерии за включване на пациенти, показани за ОР. В тази терапевтична група са включени: 8 пациенти, при които бяха налице противопоказания за провеждане на системно ГК лечение в оптимални дози (застойна сърдечна недостатъчност, NYHA клас III-IV, тежко психиатрично заболяване, резистентна артериална хипертония); 18 пациенти, при които е отчетено незадоволително терапевтично повлияване от венозните ГК при персистиране на очни прояви от умерена-тежка и тежка степен и клинична активност на ТАО.

Терапевтични групи. Пациентите бяха разпределени в следните терапевтични групи:

Терапевтична група 1: 62-ма пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО, при които е приложено системно ГК лечение в обща доза 4.5-5.5 гр. и обща продължителност 3 месеца. При неповлияване или недостатъчно повлияване от ГК лечение, отчетено на 3-я месец от лечението, пациентите бяха своевременно насочвани за провеждане на ОР. Пациентите от терапевтична група 1 бяха разделени на две подгрупи:

Терапевтична група 1a: 32-ма пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО, при които е приложено системно ГК лечение с пулсово приложение на МП в следната схема: 3 пулса от по 3 венозни вливания на 500 мг МП през ден, с приложение на 4 ежеседмични мускулни апликации на 125 мг МП между пулсовете. Допълнително при тези пациенти бе назначаван прием на перорален преднизолон 15 мг през ден след третия пулс за период от 3 месеца. Обща кумулативна доза МП за 3-месечния лечебен курс беше 5.5 гр. Посочената терапевтична схема с известни модификации е прилагана в последните години в Трета Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ за лечение на умерено-тежките и тежките форми на ТАО, но до момента не са обобщавани терапевтичните резултати. Посоченият терапевтичен режим е създаден с оглед оптимално адаптиране към условията на българската система на здравеопазване, без съществена промяна в общата кумулативна доза и продължителността на лечението спрямо актуалните препоръки на ETA и EUGOGO.

Терапевтична група 1б: 30 пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО, при които е приложено ГК лечение в следната схема: 6 седмици еднократно интравенозно по 500 мг МП и 6 седмици - по 250 мг МП. Общата кумулативна доза за 3-месечен лечебен курс беше 4.5 гр. Посоченият режим е съобразен с препоръките на EUGOGO и ETA за лечение на ТАО от 2016 год.

В периода 2017-2018 г. всички пациенти, отговарящи на критериите за подбор, бяха включвани в терапевтична група 1а, а в последващия период – в терапевтична група 1б. При отказ на пациентите за включване в терапевтична група 1б, същите бяха включвани в терапевтична група 1а (1 пациент).

Терапевтична група 2: 26 пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО, при които е приложена ОР под нискодозна ГК протекция като първостепенно лечение при пациенти с налични противопоказания за приложение на ГК лечение в оптимални дози или като второстепенна терапия при пациенти с липсващ или непълен терапевтичен отговор на приложеното ГК лечение.

Контролни групи. За целите на проучването бяха набрани следните контролни групи:

Контролна група 1: Пациенти с Базедова болест без ТАО, еутиреоидни под тиреостатично лечение, без признаци и симптоми на ТАО, без предшестващи оперативни интервенции върху щитовидната жлеза или радиойодтерапия, без анамнеза за придружаващо друго аутоимунно или хронично възпалително заболяване или предшестващо системно ГК лечение по някакъв повод.

Контролна група 2: Пациенти с лека ТАО, еутиреоидни под тиреостатично лечение, без предшестващи

оперативни интервенции върху щитовидната жлеза или радиоiodтерапия, без анамнеза за придружаващо друго автоимунно или хронично възпалително заболяване, или предшестващо системно ГК лечение по някакъв повод.

*Контролна група 3:*Здрави контроли, при които не се установяват хормонални, имунологични и ехографски данни за АИТЗ и са без анамнеза за придружаващо друго автоимунно или хронично възпалително заболяване, или предишно системно ГК лечение по някакъв повод.

Методи на изследване:

Анамнеза. При снемането на анамнезата на всеки отделен пациент със съмнение за ТАО акцентът беше поставен върху:

- Определяне давността на Базедовата болест, проведеното до момента лечение, настоящите дози, проведени предишни изследвания – хормонални, имунологични и образни;
- Определяне наличието на очни оплаквания, давността, еволюцията и евентуално предхождащото лечение на ТАО;
- Уточняване наличието на придружаващи и минали заболявания – давност, проведено лечение, настояща компенсация, приемани медикаменти;
- Уточняване наличието на алергии и непоносимост към медикаменти;
- Уточняване наличието на рискови фактори и фамилна обремененост за АИТЗ и/или ТАО.

Общ физикален статус. При снемането на общия физикален статус фокусът бе поставен върху оценката на общото състояние, температура, индекс на телесна маса

(ИТМ), състоянието на кожата – температура, влажност, еластичност, палпация на шия, оценка на сърдечно-съдовите показатели – пулс, кръвно налягане, аускултация на бял дроб, палпация на черен дроб, палпация на корем, оценка състоянието на долни крайници – наличие на отоци, претибиален микседем.

Очен статус: Снемането на очния статус беше извършвано от офталмолог в рамките на офталмологичната консултация, провеждана при всички пациенти с ТАО, постъпили за уточняване и лечение в Трета Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Изследваха се следните очни параметри: определяне на наличието и степента на проптоза с помощта на екзофталмометър на Hertel; измерване на големината на очната цепка с линейка, определяне на зрителната острота чрез диаграма на Snellen, фундоскопия. Мекотъканните прояви бяха оценени с помощта на цветния атлас EUGOGO и класифицирани в две категории: 0-1 ст.) липсваща или лека мекотъканна конгестия; и 2-3 ст.) умерено-тежки и тежки прояви от страна на меките тъкани. Оценката на тежестта на субективните оплаквания (фотофобия, повишено съзрение, сухота, диплопия, замъглено зрение и болка), беше извършена от самите пациенти и категоризирана в следните две групи: 0-1 ст.) липсващи или леки симптоми; и 2-3 ст.) умерено-тежки и тежки симптоми. Диплопията беше оценена самостоятелно чрез системата за оценка на Gorman: кл. 0 - липсва диплопия, кл. 1 - интермитентна диплопия, кл. 2 - непостоянна диплопия, кл. 3 - постоянна диплопия. При съмнение за ДОН

допълнително бяха провеждани: периметрия, оценка на цветното зрение и консултация с невроофталмолог. Пациенти със зрителна загуба, свързана с друго очно заболяване (катаракта, амблиопия, некоригирани рефракционни аномалии, макулна дегенерация и др.), бяха изключени от анализите, свързани със зрителната острота.

Определяне на тежестта на ТАО. За определяне на тежестта на ТАО използвахме класификацията, предложена в актуалните препоръки на ЕТА и EUGOGO, която разделя ТАО на лека, умерено-тежка и тежка ТАО и застрашаваща зрението офталмопатия според тежестта на клиничните прояви (17). При пациентите с лека ТАО се наблюдават някои от следните очния прояви: ретракция на клепача с < 2 мм, лекостепенно мекотъканно засягане, проптоза < 3 мм, липса или интермитентна диплопия, лекостепенно роговично засягане, което се повлиява от локално лечение. При тази форма на ТАО качеството на живот обичайно е леко засегнато, което в повечето случаи не оправдава приложението на имуносупресивно или хирургично лечение. При пациентите с умерено-тежка и тежка форма на ТАО се установяват: ретракция на клепача с ≥ 2 мм, умерено или изразено мекотъканно засягане, проптоза ≥ 3 мм, непостоянна или постоянна диплопия. При тях качеството на живот е засегнато в значителна степен и те са показани за имуносупресивно, а в някои случаи и хирургично лечение. Застрашаващата зрението ТАО обхваща случаите с ДОН и тежко засягане на роговицата (перфорация на роговицата) и изисква спешно лечение.

Определяне на активността на ТАО. Оценката на клиничната активност на ТАО извършихме чрез изчисление на CAS съгласно препоръките на ETA и EUGOGO. При началната оценка на CAS използвахме 7-степенна скала, включваща критериите: спонтанна и провокирана ретробулбарна болка, оток на клепачите, конюнктивата и карункула/пликата, хиперемия на клепачите, инекция. При наличие на всеки един от посочените критерии се дава по 1 точка. При CAS $\geq 3/7$ приемахме наличието на активна ТАО, а при CAS $< 3/7$ – неактивна ТАО. При проследяване използвахме 10-точковата скала с включени допълнителни три показателя, като при CAS $\geq 4/10$ приемахме, че персистираща клинична активност на заболяването. Определянето на CAS извършихме изходно, на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец за пациентите от терапевтична група 1; както и на 12-ти месец за пациентите от терапевтична група 2.

Оценка на качеството на живот. Качеството на живот бе оценено чрез анкетен метод с използване на специфичен за заболяването въпросник, валидиран от EUGOGO и преведен на български език (GO-QoL). Въпросникът съдържа две скали, оценяващи съответно промените в зрителна функция (visual functioning, VF) и във възприемането на външния вид (appearance, AP), настъпили в резултат на ТАО. Всяка скала се състои от 8 въпроса, като за всеки въпрос могат да бъдат получени 1, 2 или 3 точки в зависимост от тежестта на засягане на съответната дейност/способност. При силно ограничение до невъзможност за извършване на съответната дейност или пълна загуба на съответното умение бе давана 1 точка, 2 точки – при умерено ограничена

дейност/способност, и 3 точки – когато дейността/способността изобщо не е ограничена. Крайните резултати, изразени в проценти, са получени от следната формула: $QoL-VF/AP = (\text{общ резултат}-16)/8*100$. И за двете скали 0% показва най-лошото възможно качество на живот, докато 100% показва незасегнато качество на живот.

Изследвания

Хормонални изследвания. При всички пациенти с ТАО, както и при здравите контроли бяха проведени рутинни хормонални изследвания за оценка на тиреоидния статус – TSH и fT4. По преценка при някои от пациентите с ТАО е изследван и fT3.

Имунологични изследвания. При пациентите от двете терапевтични групи и от контролните групи 1 и 2 изследвахме трите тиреоидни антитела. TRAb бяха определени чрез радиорецепторен анализ, използвайки китове на Thermofisher, Brahms Diagnostic, Германия. При TRAb <2 IU/mL се приемаше, че е налице имунологична ремисия. TAT и TPO бяха определяни като част от стандартния диагностичен пакет за пациенти с АИТЗ по методите RIA, ECLIA или ELISA. Поради използването на различни методики за определянето им през годините, при статистическия анализ сме използвали категорийно разделяне на пациентите като такива с положителни или отрицателни титри на TPO и TAT. TRAb, TPO и TAT изследвахме и при здравите контроли с цел изключване на субклинична или асимптомна форма на АИТЗ.

Биохимични изследвания. Пациентите от двете терапевтични групи подлежах на регулярен биохимичен контрол с изследване на ПКК, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ,

алкална фосфатаза, кръвна захар, креатинин, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, общ белтък, обща урина и други. При необходимост се провеждаха допълнителни изследвания и консултации (напр. орален глюкозотолерантен тест, кръвно-захарен профил, стерилна урина, консултации със специалист и др.).

Ултразвуково изследване. Ехография на шия проводохме при пациентите от всички терапевтични групи и при тези от контролни групи 1 и 2 като част от рутинния диагностичен алгоритъм за пациенти с АИТЗ. Изследването беше извършвано с апарат ALOKA ProSound Alpha 6 с използване на линейна сонда (13.3 MHz). При здравите контроли също проводохме ултразвуково изследване с оглед на възможността за наличие на ехографски данни за АИТЗ при липса на хормонални и имунологични такива.

Специализирани изследвания

Серумни маркери на възпаление. За изучаване на връзката между клиничната активност на ТАО, оценена чрез CAS, и някои серумни маркери на възпаление изследвахме нивата на следните интерлевкини (ИЛ) - ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 при 31 от пациентите от терапевтична група 1a (ТАО(+) група), както и при субектите от контролни групи 1 (ТАО (-) група, n=30) и 3 (ЗК група, n=30). Трите ИЛ и CAS бяха проследени на 2-та седмица и 3-я месец от лечението, като бе потърсена корелация между тях и промените им в хода на лечението. За оценка на предиктивния потенциал на ИЛ-6 по отношение на терапевтичния отговор изходните му нива бяха измерени и при останалите терапевтични групи.

Пробите от венозна кръв за измерване на ИЛ се съхраняваха при -30°C . ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 бяха измерени чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (Diacclone, Франция), след като всички проби бяха събрани. Коефициентите на вариация в рамките на и между анализите бяха съответно 4.2% и 7.7% за ИЛ-6, 3.1% и 9.7% за ИЛ-8 и 3.5% и 7.5% за ИЛ-10.

Допълнителни имунологични маркери. Проведохме допълнителни имунологични изследвания с цел по-добро имунологично охарактеризиране на пациентите с Базедова болест и ТАО, като потърсихме връзка между посочените имунологични показатели, наличието и формата на ТАО, и терапевтичния отговор на приложено системно ГК лечение. Изследвахме изходния серумен ИгЕ при селектирана група пациенти от терапевтична група 1 ($n=36$), както и при субектите от контролни групи 1 ($n=35$), 2 ($n=32$) и 3 ($n=40$). ИгЕ беше определен изходно чрез ELISA, следвайки инструкциите на производителя, като при стойност >100 IU/ml, приемахме, че са налице положителни титри на ИгЕ (total ИгЕ, Euroimmune, Germany). Изходният АНА титър също беше определен чрез ELISA, използвайки кит, съдържащ смес от антинуклеарни антигени (nRNP/Sm, Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, Jo-1, PCNA, PM-Scl, ribosomal P proteins, centromeres); при стойност на отношението ≥ 1 приемахме наличието на положителни АНА (АНА screen, Euroimmune, Germany).

Определяне на терапевтичния отговор. За оценка на прогресията или регресията на клиничните прояви на ТАО в хода на лечението използвахме т.нар. големи и

малки критерии по Bartalena. Големите критерии са: ≥ 2 мм промяна в проптозата, ≥ 2 мм промяна в големината на очната цепка, преминаване на диплопията от един клас в друг по класификацията на Gorman, промяна на CAS с ≥ 2 точки и промени с 1/10 или повече в зрителната острота. Малките критерии са: промени в мекотъкканното засягане или в субективната оценка на пациента с поне една степен.

На базата на изброените големи и малки критерии беше формирана оценката на терапевтичния отговор. Последният беше класифициран, както следва:

- Пълнен терапевтичен отговор – при регистрирано подобрение поне 2 големи и 1 малък критерий. Тези пациенти бяха наречени пълни респондери.
- Непълнен терапевтичен отговор – при подобрение само в 1 голям или 2 малки критерия. Тези пациенти бяха наречени непълни респондери.
- Липсващ терапевтичен отговор – при подобрение само в 1 малък критерий или при липса на подобрение/влошаване в някой от критериите. В тази група попадат нон-респондерите.

Проследяване. При първата визита на пациентите от трите терапевтични групи бяха извършени следните изследвания: анамнеза, снемане на общ физикален статус, рутинни биохимични изследвания, определяне на тиреоидните хормони и антитела, изходна оценка на клиничните прояви на ТАО от офталмолог и ендокринолог с класифициране на тежестта и активността на заболяването, и оценка на качеството на живот. След

извършване на посочените изследвания пациентите бяха включвани в една от трите терапевтични групи.

Проследяване на пациентите от терапевтична група 1: Проследихме промените в CAS, цялостния очен статус и терапевтичния отговор на 1-я и 3-я месец от началото на ГК лечение. TRAb и качеството на живот бяха проследени на 3-я месец от лечението. В края на венозния ГК курс пациентите с персистиращи очни прояви от умерено-тежка и тежка степен и данни за активност на заболяването по етични съображения бяха своевременно насочвани за провеждане на ОП на орбити. На 6-я месец акцентът при проследяването на пациентите от терапевтична група 1 беше поставен върху броя пациенти с регистрирано допълнително подобрене или влошаване на ТАО, оценено на базата на цялостния терапевтичен отговор.

Проследяване на пациентите от терапевтична група 2: Проследихме промените в CAS, цялостния очен статус и терапевтичния отговор на 1-я, 3-я, 6-я и 12-я месец след провеждане на ОП с оглед на литературните данни за побавно настъпващ ефект от посочената терапия. TRAb, както и качеството на живот бяха проследени на 3-я, 6-я и 12-я месец.

При пациентите от терапевтични групи 1 и 2 се провеждаше ежемесечен хормонален контрол до 3-я месец, след което интервалът на хормонален контрол беше 1-3 месеца според стабилността на постигнатата хормоналната ремисия при всеки конкретен пациент.

Проследяване на серумните маркери на възпаление: След измерването на изходните нива на ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 при 31 от пациентите от терапевтична група 1а и

субектите от контролни групи 1 и 3, нивата на интерлевкините бяха проследени на 2-ра седмица и 3-ти месец от началото на ГК лечение паралелно с оценка на актуалния CAS.

Етично одобрение. Информирано съгласие беше получено от всички участници в проучването. Протоколът за проучванията, проведени във връзка с дисертационния труд, са одобрени от Етичната комисия на Медицински университет – София (№: 298/17.03.2017 г. и 324/06.03.2018), както и етичната комисия на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ (№ 21Б/25.07.2017). Всички диагностични и терапевтични процедури, извършени в това проучване, са в съответствие с Хелзинската декларация от 1964 г. и нейните по-късни изменения или съпоставими етични стандарти.

Статистически анализ. Резултатите бяха анализирани с помощта на SPSS версия 19 (IBM SPSS, v.19.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Първо беше извършен описателен анализ на данните и тестът на Shapiro-Wilk за нормалност на разпределението. Цифровите променливи бяха представени като средни стойности и стандартни отклонения или като медиани с минимална и максимална стойност съобразно разпределението на данните. При сравнение на две непрекъснати променливи бяха използвани t-теста на Student или непараметричния тест на Mann-Whitney в зависимост от разпределението на данните в извадката. При сравнение на повече от две групи беше приложен дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA) или Kruskal-Wallis H test съобразно нормалността на разпределението. Проверката на хипотези при качествените променливи беше

извършена чрез χ^2 тест. При проследяване на динамиката на непрекъснатите променливи беше използван тестът на Wilcoxon, а на категориите – тестът на McNemar. Корелационният коефициент на Spearman (ρ) беше приложен при изследване на взаимовръзките между променливите. Чрез ρ коефициент беше оценена връзката между някои бинарни променливи. Логистичен регресионен анализ беше използван за количествена оценка на зависимостта между различни променливи. Впоследствие използвахме ROC-анализ за определяне на площта под кривата на съответните променливи при интервал на поверителност 95%. Решението за отхвърляне на нулева хипотеза бе приемано при наблюдавана значимост (p-стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост).

IV. Резултати

На табл. 1 са посочени изходните демографски и клинични характеристики на 88-те пациенти, включени в проучването. В нашата кохорта очаквано преобладава женския пол (77.3%), средна възраст 52.9 ± 10.8 год., над 50% са активни пушачи. Средната продължителност на АИТЗ е 11.5 мес., докато средната давност на ТАО – 7.5 мес. По отношение на изходните характеристики на ТАО установихме среден CAS 4.8, съизмеримо разпределение на тежестта на диплопията в 4-те класа по Gotman, като най-малък е броят на пациентите с кл. 0 (липсва диплопия). Висок е процентът на пациентите с умерено-тежки и тежки субективни оплаквания и мекотъканните прояви, съответно 75% и 80.7%. Установи се значително

намалено качество на живот – 49.5% за скалата, касаеща зрителната функция и 52% за скалата за външния вид.

Демографски показатели	
Жени, n (%)	68 (77.3)
Възраст, год. ^a	52.9 (10.8)
Тютюнопушене, n (%)	
Настоящи пушачи	50 (56.8)
Бивши пушачи	19 (21.6)
Непушачи	19 (21.6)
Цигари, бр./ден ^b	20 (3-40)
Години тютюнопушене ^a	25.8 (9.8)
ИТМ, кг/м ^{2 a}	26.7 (5.0)
Клинични характеристики на Базедовата болест	
Продължителност на Базедовата болест, мес. ^b	11.5 (1-240)
TSH, mIU/l ^b	1.7 (0.4-4.2)
fT4, pmol/l ^b	14 (9-23)
TRAb, IU/l ^b	5.8 (1-40)
ТРО-позитивност, %	50.6
ТАТ-позитивност, %	26.8
Клинични характеристики на ТАО	
Продължителност на ТАО, мес. ^b	7.5 (1-144)
CAS, точки ^a	4.8 (1.0)
Тежест на диплопията (по Gorman), n (%)	
кл. 0	16 (18.2)
кл. 1	24 (27.3)
кл. 2	25 (28.4)
кл. 3	23 (26.1)
Проптоза, мм ^a	23.6 (3.3)
Очна цепка, мм ^a	10.7 (1.8)
Зрителна острота, decimals ^a	0.8 (0.2)
Мекотъкано ангажиране, n (%)	
0-1 ст.	17 (19.3)
2-3 ст.	71 (80.7)
Субективни симптоми, n (%)	
0-1 ст.	22 (25)
2-3 ст.	66 (75)
QoL	
QoL-VF, % ^a	49.5 (24.8)
QoL-AP, % ^a	52.0 (24.1)

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. ^bДанните са представени като медиани, данните в

скобите са минимална и максимална стойност.

TRAb TSH-рецепторни антитела, TPO тиреоид-пероксидазни антитела, TAT тиреоглобулинови антитела, TAO тиреоид-асоцирана офталмопатия, ITM индекс на телесна маса, CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 1. Изходни характеристики на пациентите, включени в проучването

Ефективност на венозното ГК лечение

Терапевтична група 1 включва 80.6% жени, средна възраст 51.1±9.7 год., продължителност на АИТЗ - 11 мес., продължителност на TAO - 6 мес., 64.5% активни пушачи (табл. 2). Всички пациенти са с умерено-тежка и тежка TAO, имаща следните изходните характеристики: CAS 4.9±1.0, проптоза 23.7±2.9, визус 0.8±0.2. Преобладават пациентите с кл. 3 (непостоянна) диплопия, като най-малко са тези с кл. 4 (постоянна) диплопия. Около 80% от пациентите са с умерено-тежки и тежки субективни оплаквания и мекотъкани прояви. Качеството на живот и по двете скали е намалено с почти 50%.

Демографски показатели

Жени, n (%)	50 (80.6)
Възраст, год. ^a	51.1 (9.7)
Тютюнопушачи, n (%)	
Настоящи пушачи	40 (64.5)
Бивши пушачи	14 (22.6)
Непушачи	8 (12.9)
Цигари бр./ден ^b	20 (5-40)
Години тютюнопушачене ^a	25.9 (9.5)
ИТМ, кг/м ^{2a}	25.7 (4.4)

Клинични характеристики на Базедовата болест

Продължителност на Базедовата болест, мес. ^b	11 (1-180)
TSH, mIU/l ^b	1.4 (0.4-4.2)
fT4, pmol/l ^b	13.7 (9-23)
TRAb, IU/l ^b	6.8 (1-40)

ТРО-позитивност, %	57.4
ТАТ-позитивност, %	32.8

Клинични характеристики на ТАО

Продължителност на ТАО, мес. ⁶	6 (1-54)
CAS, точки ^a	4.9 (1.0)
Тежест на диплопията (по Gorman), n (%)	
кл. 0	15 (24.2)
кл. 1	17 (27.4)
кл. 2	22 (35.4)
кл. 3	8 (13.0)
Проптоза, мм ^a	23.7 (2.9)
Очна цепка, мм ^a	10.4 (1.7)
Зрителна острота, decimals ^a	0.8 (0.2)
Мекотъкано ангажиране, n (%)	
0-1 ст.	12 (19.4)
2-3 ст.	50 (80.6)
Субективни симптоми, n (%)	
0-1 ст.	14 (22.6)
2-3 ст.	48 (77.4)
QoL	
QoL-VF, % ^a	52.9 (23.4)
QoL-AP, % ^a	52.0 (23.2)

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. ⁶Данните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност.

АИТЗ аутоимунно тиреоидно заболяване, TRAb TSH-рецепторни антитела, ТРО тиреоид-пероксидазни антитела, ТАТ тиреоглобулинови антитела, ТАО тиреоид-асоцирана офталмопатия, CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

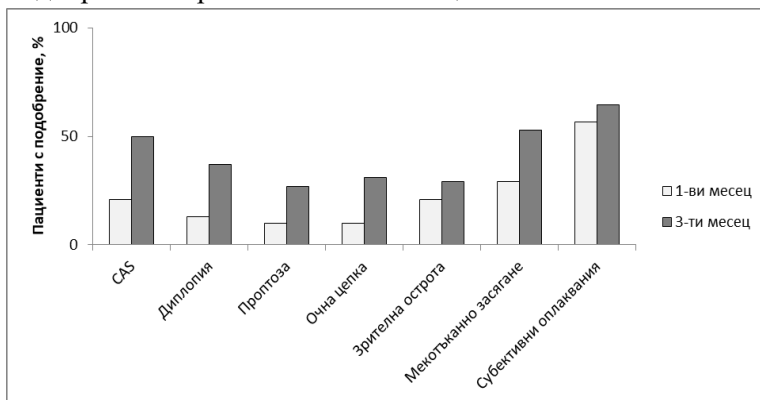
Табл. 2. Изходни характеристики на пациентите от терапевтична група 1

На 1-я месец едва 10% от пациентите са пълни респондери на терапията, а при 45% терапевтичен отговор липсва (табл. 3). В края на ГК курс делът на пълните респондери достига 50%, докато този на парциалните и нон-респондерите е по около 25%.

Терапевтичен отговор	1-ви месец n = 62	3-ти месец n = 62
Нон-респондери, n (%)	28 (45)	15 (24)
Непълни респондери, n (%)	28 (45)	16 (26)
Пълни респондери, n (%)	6 (10)	31 (50)

Табл. 3. Проследяване на терапевтичния отговор при пациентите от терапевтична група 1

На фиг. 1 е представен делът на пациентите с подобрене в съответния голям или малък критерий в хода на лечението. На 1-я месец най-голям е делът на пациентите с подобрене на субективните оплаквания (56.5%), мекотъканното засягане (29%), зрителната острота (21%) и CAS (21%), а с най-слабо подобрене са проптозата (10%) и очната цепка (10%). На 3-я месец отново най-висок е процентът на пациентите с подобрене на субективните оплаквания и мекотъканното засягане, следвани от CAS, а най-нисък е делът на пациентите с подобрене в проптозата и очната цепка.



Фиг. 1. Проследяване на дела пациенти от терапевтична група 1 със значимо подобрене на очните параметри

Допълнително разгледахме динамиката на отделните очни параметри в хода на лечението. CAS и проптозата се подобряват значимо още на 1-я месец от лечението, като се отчита допълнително значимо подобрене и на 3-я

месец. Значимо подобрене на ретракцията на клепачите спрямо изходната ѝ стойност наблюдавахме едва на 3-я месец от лечението. Зрителната острота нараства значимо на 1-я месец, като на 3-я месец не се установява допълнително подобрене. Значима промяна в диплопията настъпва на 3-я месец от лечението, изразяваща се в намаление на броя на случаите с кл. 2 и кл. 3 по Gorman и паралелно увеличение на тези с кл. 0 и кл. 1. На 1-я и 3-я месец от лечението наблюдавахме значимо намаление на пациентите с умерено-тежки и тежки субективни оплаквания и мекотъкани прояви за сметка на респективно увеличение на дела на тези с липсващи или леки такива.

Установихме значимо подобрене и в двете скали на качеството на живот в края на ГК лечение – съответно от 52.9% на 70.5% за QoL-VA и от 52% на 64.6% за QoL-AP.

След 3-я месец 11 от пациентите с персистиращи очни прояви от умерено-тежка и тежка степен и с данни за активност на заболяването са насочени за провеждане на ОР, а 4-ма са изгубени от проследяване. На 6-я месец оценихме ТАО при останалите 47 пациенти и установихме влошаване на ТАО при 3-ма от тях, допълнително подобрене при 5-ма, а при останалите 39 пациенти очните прояви бяха стационарни.

Сравнение на ефективността на два ГК режима

При сравнение на изходните характеристики на пациентите от терапевтични групи 1а и 1б не установихме значима разлика по отношение на пол, възраст, тютюнопушене, давност на АИТЗ и ТАО (табл. 4).

Въпреки че и при двете групи е налице активна ТАО с $CAS \geq 3$, при пациентите от терапевтична група 1а CAS е значимо по-висок (5.3 vs 4.5, $p < 0.01$). Наблюдавахме и статистически значима разлика в тежестта на диплопията при двете групи, като кл. 1 диплопия се срещаше по-често при терапевтична група 1б за сметка на по-ниска честота на кл. 0, докато дяловете на тежките форми на диплопия бяха съизмерими. При сравнение на останалите офталмологични показатели, както и качеството на живот, не наблюдавахме статистически значими разлики.

Демографски показатели	Терапевтична група 1а, n=32	Терапевтична група 1б, n=30	P
Жени, n (%) ^b	28 (87.5)	22 (73.2)	0.16
Възраст, год. ^a	51.3 (9.8)	50.8 (9.7)	0.85
Тютюнопушене, n (%) ^b			0.90
Настоящи пушачи	20 (62.5)	20 (66.7)	
Бивши пушачи	8 (25)	6 (20)	
Непушачи	4 (12.5)	4 (13.3)	
Цигари бр./ден ^b	15 (5-40)	20 (3-40)	0.68
Години тютюнопушене ^a	24.9 (9.6)	27.4 (9.6)	0.39
ИТМ, кг/м ^{2a}	25.9 (4.3)	25.4 (4.5)	0.66

Клинични характеристики на Базедовата болест

Клинични характеристики на Базедовата болест	Терапевтична група 1а, n=32	Терапевтична група 1б, n=30	P
Продължителност на Базедовата болест, мес. ^b	9 (1-180)	12.5 (2-132)	0.10
TSH, mIU/l ^c	1.3 (0.4-4.0)	1.5 (0.5-4.2)	0.34
fT4, pmol/l ^c	12.1 (9-23)	15.5 (10-22.5)	0.01
TRAb, IU/l ^c	10 (1-40)	5.5 (1-35)	0.09
ТРО-позитивност, % ^b	50	65.5	0.22
ТАТ-позитивност, % ^b	31	34.5	0.78

Клинични характеристики на ТАО

Клинични характеристики на ТАО	Терапевтична група 1а, n=32	Терапевтична група 1б, n=30	P
Продължителност на ТАО, мес. ^b	7 (1-54)	5 (1-24)	0.99
CAS, точки ^a	5.1 (0.9)	4.5 (1.1)	<0.01
Тежест на диплопията (по Gorman), n (%) ^b			0.04
кл. 0	12 (37.5)	3 (10)	
кл. 1	5 (15.6)	12 (40)	
кл. 2	11 (34.4)	11 (36.7)	
кл. 3	4 (12.5)	4 (13.3)	

кл. 3			
Проптоза, мм ^a	23.8 (2.4)	23.6 (3.4)	0.81
Очна цепка, мм ^a	10.3 (1.9)	10.6 (1.5)	0.47
Зрителна острота, decimals ^a	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.84
Мекотъканно ангажиране, n (%) ^b			0.50
0-1 ст.	8 (25)	4 (13.3)	
2-3 ст.	24 (75)	26 (86.7)	
Субективни симптоми, n (%) ^b			0.82
0-1 ст.	7 (21.9)	7 (23.3)	
2-3 ст.	25 (78.1)	23 (76.7)	
QoL			
QoL-VF, % ^a	52.9 (22.4)	52.9 (24.8)	0.99
QoL-AP, % ^a	52.3 (23.7)	51.7 (23.0)	0.91

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на p е изчислена чрез t-теста на Student.

^bДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U. ^cСтойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

TRAb TSH-рецепторни антитела, TPO тиреоид-пероксидазни антитела, TAT тиреоглобулинов антитела, TAO тиреоид-асоцирана офталмопатия, ИТМ индекс на телесна маса, CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 4. Изходни характеристики на пациентите от терапевтични групи 1a и 1б

При сравнение на респодер-статуса на двете групи пациенти наблюдавахме по-добър начален терапевтичен отговор при терапевтична група 1б, изразяващо се в по-малък брой нон-респондери на 1-я месец, но без достигане на статистическа значимост ($p=0.08$) (табл. 5). На 3-я месец делът на нон-респондерите в 1б остава същият, докато при терапевтична група 1a намалява значително, но отново липсва статистически значима разлика между двете групи пациенти ($p=0.14$).

	Терапевтична група 1a			Терапевтична група 1б			P
	Пълни респондери, n (%) ^a	Парциални респондери, n (%)	Нон-респондери, n (%)	Пълни респондери, n (%) ^a	Парциални респондери, n (%)	Нон-респондери, n (%)	
1-	1 (3.1)	13 (40.6)	18 (56.3)	5 (16.7)	15 (50)	10 (33.3)	0.

ви							08
мес							
ец							
3-	16 (50)	11 (34.4)	5 (15.6)	15 (50)	5 (16.7)	10 (33.3)	0.
ти							14
мес							
ец							

^aСтойността на р е изчислена чрез теста на Chi-Square.

Табл. 5. Проследяване на терапевтичния отговор при пациентите от терапевтична група 1а и 1б

На 1-я месец от проследяването наблюдавахме по-висок дял на пациентите със значимо повишаване на зрителната острота при терапевтична група 1б спрямо терапевтична група 1а (40% vs 3.1%, $p < 0.01$) (табл. 6). На 3-я месец процентът на пациентите с подобрение в мекотъканните прояви и субективните оплаквания е значимо по-висок при пациентите от терапевтична група 1а (съответно 65.6% срещу 40% и 81.3% срещу 46.7%).

Очни параметри	1-ви месец		P	3-ти месец		P
	Терапевтична група 1а, n (%) ^a	Терапевтична група 1б, n (%) ^a		Терапевтична група 1а, n (%) ^a	Терапевтична група 1б, n (%) ^a	
CAS	6 (18.8)	7 (23.3)	0.66	18 (56.3)	13 (43.3)	0.31
Диплопия	3 (9.4)	5 (16.7)	0.39	13 (40.6)	10 (33.3)	0.55
Проптоза	1 (3.1)	5 (16.7)	0.07	9 (28.1)	8 (26.7)	0.90
Очна цепка	2 (6.3)	4 (13.3)	0.35	9 (28.1)	10 (33.3)	0.66
Зрителна острота	1 (3.1)	12 (40.0)	<0.01	7 (21.9)	11 (36.7)	0.20
Мекотъканно засягане	12 (37.5)	6 (20.0)	0.13	21 (65.6)	12 (40.0)	0.04
Субективни оплаквания	21 (65.6)	14 (46.7)	0.13	26 (81.3)	14 (46.7)	<0.01

^aСтойността на р е изчислена чрез теста на Chi-Square.

Табл. 6. Проследяване на дела пациенти със значимо подобрене на очните параметри от терапевтична група 1a и 1б

При проследяване на промените в отделните показатели установихме значимо по-нисък CAS на 1-я месец при пациентите от терапевтична група 1б (4.5 vs 4.9), но без значима разлика между двете терапевтични групи по отношение на релативния спад на CAS (табл. 7). Наблюдавахме значима разлика по отношение на тежестта на субективните оплаквания и мекотъкканното засягане – при пациентите от терапевтична група 1a тези прояви бяха от значимо по-лека степен на 3-я месец. Значимо подобрене на качеството на живот се регистрира на 3-я месец и за двете скали на въпросника, като не се установи значима разлика между двете терапевтични групи.

Показател	1-ви месец		P	3-ти месец		P
	Терапевтична група 1a	Терапевтична група 1б		Терапевтична група 1a	Терапевтична група 1б	
CAS, точки ^a	4.4 (1.0)	4.0 (1.0)	<0.01	3.2 (1.1)	3.3 (0.9)	0.78
CAS – разлика, % ^b	15.5 (-25-50)	25 (-50-75)	0.17	-45 (-100-0)	-36.7 (-100-0)	0.26
Тежест на диплопията (по Gormap), n (%) ^b	22 (68.75)	16 (53.3)	0.21	25 (78.1)	21 (70)	0.71
кл. 0 + кл. 1	10 (31.25)	14 (46.7)		7 (21.9)	9 (30)	
кл. 2 + кл. 3						
Проптоза, мм ^a	23.7 (2.9)	23.5 (4.0)	0.24	22.8 (2.7)	22.3 (3.6)	0.86
Очна цепка, мм ^a	10.4 (1.7)	23.5 (4.0)	0.72	10.1 (1.6)	10.1 (2.0)	0.41

Зрителна острота, decimals ^a	0.82 (0.2)	11.3 (1.7)	0.92	0.85 (0.3)	0.81 (0.2)	0.8 6
Мекотъканно ангажиране, n (%) ^b	15 (46.9)	14 (43.8)	0.98	24 (75)	15 (50)	0.0 4
0-1 ст.	17 (53.1)	16 (56.2)		8 (25)	15 (50)	
2-3 ст.						
Субективни симптоми, n (%) ^b	17 (53.1)	14 (43.8)	0.61	24 (75)	15 (50)	0.0 4
0-1 ст.	15 (46.9)	16 (56.2)		8 (25)	15 (50)	
2-3 ст.						
QoL QoL-VF, % ^a				73.2 (26.2)	67.6 (27.0)	0.4 1
QoL-AP, % ^a				66 (22.6)	63.1 (26.1)	0.6 4
QoL - разлика QoL-VF, % ^b				25 (-33-233)	30.3 (0-250)	0.6 5
QoL-AP, % ^b				21.5 (-50-220)	33.3(-50-167)	0.5 6

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на p е изчислена чрез t-теста на Student.

^bДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U. ^aСтойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 7. Динамиката на отделните очни параметри при пациентите от терапевтична група 1a и 1b

Не се установи значима разлика по отношение динамиката на TRAb в хода на лечението.

Непосредствено след 3-я месец 5-ма пациенти от терапевтична група 1a (1 пълен, 1 парциален и 3-ма нон-респондери) и 6-ма от терапевтична група 1b (1 пълен, 1 парциален и 4 нон-респондери) бяха насочени за ОР (p=0.81). Един пациент от терапевтична група 1a (1

парциален респондер) и 3-ма (1 пълен, 1 парциален и 1 нон-респондер) от терапевтична група 1б бяха изгубени от проследяване след 3-я месец ($p=0.76$).

На 6-я месец установихме влошаване на ТАО при 3-ма пациенти от терапевтична група 1б, докато при останалите очните прояви бяха без значима промяна. В терапевтична група 1а при 5-ма пациенти наблюдавахме допълнително подобрене - от парциален до пълен терапевтичен отговор, а при останалите – стационариране на заболяването.

Ефективност на ОР

В терапевтична група 2 преобладава женския пол (69.2%), средна възраст 57 ± 12.5 год., 38.5% са активни пушачи, средна продължителност на АИТЗ - 14 месеца, на ТАО – 8 месеца. На табл. 8 са представени и изходните характеристики на ТАО, в т.ч. и качеството на живот. Изходните характеристики на пациентите, при които ОР е използвана съответно като първостепенно и второстепенно средство, не се различаваха значимо.

Демографски показатели	ОР, n=26
Жени, n (%)	18 (69.2)
Възраст, год. ^a	57 (12.5)
Тютюнопушене, n (%)	
Настоящи пушачи	10 (38.5)
Бивши пушачи	5 (19.2)
Непушачи	11 (42.3)
Цигари бр./ден ^b	15 (10-30)
Години тютюнопушене ^a	25.1 (11.4)
ИТМ, кг/м ^{2a}	28.7 (6.1)
Клинични характеристики на Базедовата болест	
Продължителност на Базедовата болест, мес. ^b	14 (5-96)

TSH, mIU/l ^б	1.1 (0.3-3.9)
fT4, pmol/l ^б	14.6 (9-21)
TRAb, IU/l ^б	5.7 (1-40)
ТРО-позитивност, %	31.8
ТАТ-позитивност, %	9.5

Клинични характеристики на ТАО

Продължителност на ТАО, мес. ^б	8 (7-54)
CAS, точки ^а	4.5 (1.0)
Тежест на диплопията (по Gotman), n (%)	1 (3.8)
кл. 0	7 (26.9)
кл. 1	3 (11.5)
кл. 2	15 (57.8)
кл. 3	
Проптоза, мм ^а	23.5 (4.0)
Очна цепка, мм ^а	11.3 (1.7)
Зрителна острота, decimals ^а	0.74 (0.2)
Мекотъканно ангажиране, n (%)	
0-1 ст.	5 (19.2)
2-3 ст.	21 (80.8)
Субективни симптоми, n (%)	
0-1 ст.	8 (31%)
2-3 ст.	18 (69%)
QoL	
QoL-VF, % ^а	41.5 (26.7)
QoL-AP, % ^а	51.9 (26.6)

^аДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. ^бДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност.

ТАО тиреоид-асоцирана офталмопатия, TRAb TSH-рецепторни антитела, ТРО тиреопероксидазни антитела, ТАТ тиреоглобулинови антитела, ИТМ индекс на телесна маса, CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 8. Изходни характеристики на пациентите от терапевтична група 2

На 1-я месец от проследяването при 61.6% от пациентите се установява терапевтичен отговор (пълнен или непълнен). На 3-я месец приблизително 1/3 от пациентите са категоризирани като пълни респондери, като при проследяване техният дял прогресивно нараства – 42.3% на 6-я месец и 57.7% на 12-я месец (табл. 9). На 3-я месец друга 1/3 от пациентите са с непълнен терапевтичен

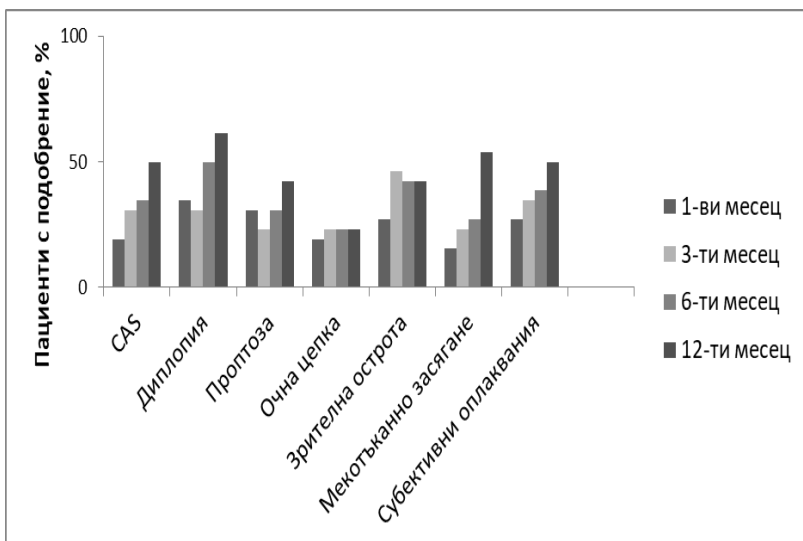
отговор, като делът им остава приблизително същият при по-нататъшно проследяване. На 6-я месец 1/5 от пациентите са нон-респондери на ОР, на 12-я месец техният дял намалява до 10%.

Няма значима разлика в получения след ОР терапевтичен отговор при пациентите, при които тя е използвана като първостепенно или второстепенно средство.

Терапевтичен отговор	1-ви месец	3-ти месец	6-ти месец	12-ти месец
Нон-респондери, n (%)	10 (38.5)	8 (30.8)	5 (19.2)	3 (11.5)
Непълни респондери, n (%)	12 (46.1)	9 (34.6)	10 (38.5)	8 (30.8)
Пълни респондери, n (%)	4 (15.4)	9 (34.6)	11 (42.3)	15 (57.7)

Табл. 9. Проследяване на терапевтичния отговор при пациентите от терапевтична група 2

На фиг. 2 е представен делът на пациентите с подобрене в съответния голям или малък критерий в хода на лечението. На 1-я месец най-голям е делът на пациентите с подобрене на диплопията (34.6%) и проптозата (30.8%), следвани от зрителната острота (26.9%) и субективните оплаквания (21%), а с най-слабо подобрене е мекотъканното засягане (15.4%). На 3-я и 6-я месец с най-изразено подобрене са зрителната острота, субективните оплаквания, диплопията и CAS. На 12-я месец най-голям е делът пациенти с подобрене в диплопията, следвана от мекотъканното засягане, субективните оплаквания и CAS, а с най-слабо – ретракцията на клепачите.



Фиг. 2. Проследяване на дела пациенти от терапевтична група 2 със значимо подобрене на очните параметри

CAS намалява значимо на 3-я месец след ОР, като на всеки етап от последващото проследяване се отчита допълнителен значим спад. Проптозата намалява значимо още на 1-я месец след ОР. На 3-я месец се отчита лекостепенно влошаване, но без статистическа значимост. Допълнително значимо подобрене на проптозата се установява на 12-я месец след лечението. Подобно на проптозата и при очната цепка се установява значимо подобрене на 1-я месец след ОР с лекостепенно и незначимо влошаване на 3-я месец. Зрителната острота се подобрява значимо на 1-я месец, като при по-нататъшното проследяване допълнително подобрене не се установява. Значимо подобрене на диплопията, изразяващо се в намаление на броя на случаите с кл. 2 и

кл. 3 по Gorman и паралелно увеличение на тези с кл. 0 и кл. 1, се установява на 3-я месец след ОР, като при по-нататъшното проследяване значима промяна липсва. Наблюдавахме значимо подобрене на мекотъкканното засягане и субективни оплаквания на 3-я месец след ОР. На следващите етапи от проследяването не се установява значима промяна.

Качеството на живот, касаещо зрителната функция, се подобрява значимо на всеки етап от проследяването, а това, свързано с външния вид – на 6-я месец с допълнително значимо подобрене на 12-я месец.

Сравнение на ефективността на венозното ГК лечение и ОР

При сравнение на демографските характеристики на пациентите от терапевтична група 1 и 2 установихме, че средната възраст на пациентите от терапевтична група 2 е значимо по-висока, а делът на пушачите – значимо по-нисък (табл. 10). Наблюдавахме значимо по-висок процент на ТАТ- и ТРО-позитивност при терапевтична група 1. Продължителността на ТАО е значимо по-голяма при пациентите от терапевтична група 2, като при тях някои очни прояви са значимо по-тежки - ретракцията на клепачите и диплопията. В същата терапевтична група качеството на живот, касаещо зрителната функция, е значимо по-ниско (41.5% vs 52.9%).

Демографски показатели	Терапевтична група 1, n=62	Терапевтична група 2, n=26	P
Жени, n (%) ^b	50 (80.6)	18 (69.2)	0.24
Възраст, год. ^a	51.1 (9.7)	57 (12.5)	0.01
Тютюнопушене, n (%) ^b			0.01

Настоящи пушачи	40 (64.5)	10 (38.5)	
Бивши пушачи	14 (22.6)	5 (19.2)	
Непушачи	8 (12.9)	11 (42.3)	
Цигари бр./ден ^б	20 (5-40)	15 (10-30)	0.94
Години тютюнопушене ^а	25.9 (9.5)	25.1 (11.4)	0.80

Клинични характеристики на Базедовата болест

Продължителност на Базедовата болест, мес.	на	11 (1-180)	14 (5-96)	0.26
TSH, mIU/l ^б		1.4 (0.4-4.2)	1.1 (0.3-3.9)	0.20
fT4, pmol/l ^б		13.7 (9-23)	14.6 (9-21)	0.97
TRAb, IU/l ^б		6.8 (1-40)	5.7 (1-40)	0.37
ТРО-позитивност, % ^б		57.4	31.8	0.04
TAT-позитивност, % ^б		32.8	9.5	0.04

Клинични характеристики на ТАО

Продължителност на ТАО, мес. ^б	на	6 (1-54)	8 (7-54)	<0.01
CAS, точки ^а		4.9 (1.0)	4.5 (1.0)	0.16
Тежест на диплопията (по Gorman), n (%) ^б		15 (24.2)	7 (26.9)	0.01
кл. 0		17 (27.4)	3 (11.5)	
кл. 1		22 (35.4)	15 (57.8)	
кл. 2		8 (13.0)		
кл. 3				
Проптоза, мм ^а		23.7 (2.9)	23.5 (4.0)	0.85
Очна цепка, мм ^а		10.4 (1.7)	11.3 (1.7)	0.04
Зрителна острота, decimals ^а		0.82 (0.2)	0.74 (0.2)	0.15
Мекотъканно ангажиране, n (%) ^б		12 (19.4)	5 (19.2)	0.99
0-1 ст.		50 (80.6)	21 (80.8)	
2-3 ст.				
Субективни симптоми, n (%) ^б				0.42
0-1 ст.		14 (22.6)	8	
2-3 ст.		48 (77.4)	18	
QoL				
QoL-VF, % ^а		52.9 (23.4)	41.5 (26.7)	0.048
QoL-AP, % ^а		52.0 (23.2)	51.9 (26.6)	0.99

^аДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на p е изчислена чрез t-теста на Student.

^бДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U.

^вСтойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

TRAb TSH-рецепторни антитела, ТРО тиреоид-пероксидазни антитела, TAT тиреоглобулинови антитела, ТАО тиреоид-асоцирана офталмопатия, CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 10. Изходни характеристики на пациентите от терапевтична група 1 и 2

При сравнение на дяловете на респондерите и нон-респондерите на 1-ви и 3-ти месец не се установява значима разлика между двете терапевтични групи (табл. 11).

	Терапевтична група 1			Терапевтична група 2			P
	Пълни респондери, n (%) ^a	Парциални респондери, n (%)	Нон-респондери, n (%)	Пълни респондери, n (%)	Парциални респондери, n (%)	Нон-респондери, n (%)	
1-ви месец	6 (10)	28 (45)	28 (45)	4 (15.4)	12 (46.1)	10 (38.5)	0.8
3-ти месец	31 (50)	16 (26)	15 (24)	9 (34.6)	9 (34.6)	8 (30.8)	0.4

^a Стойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

Табл. 11. Проследяване на терапевтичния отговор при пациентите от терапевтична група 1 и 2

На 1-я месец процентът на пациентите от терапевтична група 2 с подобрене в ≥ 2 големи критерия е значимо по-висок (46.2% vs 14.5%), докато пациентите от терапевтична група 1 са със значимо по-добро повлияване на малките критерии както 1-я, така и на 3-я месец (табл.12).

	Дял пациенти с подобрене в ≥ 2 големи критерия, n (%) ^a		P	Дял пациенти с подобрене в ≥ 1 малки критерия, n (%) ^a		P
	Терапевтич на група 1	Терапевтич на група 2		Терапевтич на група 1	Терапевтич на група 2	
1-ви	9 (14.5)	12 (46.2)	<0.0	40 (64.5)	7 (26.9)	<0.0

месе	1				1	
ц						
3-ти						
месе	40 (64.5)	15 (57.7)	0.55	45 (72.6)	11 (53.3)	0.01
ц						

^aСтойността на р е изчислена чрез теста на Chi-Square.

Табл. 12. Проследяване на дела пациенти с подобрене на големите и малките критерии при пациентите от терапевтична група 1а и 1б

Разглеждайки дела на пациентите с подобрене в отделните критерии, установихме, че на 1-я месец той е значимо по-висок при пациентите от терапевтична група 2 по отношение на диплопията и проптозата и значимо по-нисък що касае субективните оплаквания (табл. 13). На 3-я месец процентът на пациенти с подобрене в мекотъканните прояви и субективните оплаквания е значимо по-висок при терапевтична група 1.

Очни параметри	1-ви месец		р	3-ти месец		Р
	Терапевтична група 1, n (%) ^a	Терапевтична група 2, n (%) ^a		Терапевтична група 1, n (%) ^a	Терапевтична група 2, n (%) ^a	
CAS	13 (21)	5 (19.2)	0.85	31 (50)	8 (30.8)	0.10
Диплопия	8 (13)	9 (34.6)	0.02	23 (37)	8 (30.8)	0.57
Проптоза	6 (10)	8 (30.8)	0.01	17 (27)	6 (23.1)	0.67
Очна цепка	6 (10)	5 (19.2)	0.22	19 (31)	6 (23.1)	0.47
Зрителна острота	13 (21)	7 (26.9)	0.54	18 (29)	12 (46.2)	0.12
Мекотъканно засягане	18 (29)	4 (15.4)	0.18	33 (53)	6 (23.1)	0.01
Субективни оплаквания	35 (56.5)	7 (26.9)	0.01	40 (64.5)	9 (34.6)	0.01

^aСтойността на р е изчислена чрез теста на Chi-Square.

Табл. 13. Проследяване на дела пациенти със значимо подобрене на очните параметри от терапевтична група 1 и 2

Разглеждайки промените в отделните очни показатели, установихме, че на 3-я месец CAS е значимо по-нисък при пациентите от терапевтична група 1 (3.1 vs 3.7), а релативният му спад – значимо по-висок (33% vs 20%) (табл. 14). На 3-я месец делът на тежките степени на диплопия е значимо по-нисък при пациентите от терапевтична група 1. На 3-я месец качеството на живот, свързано със зрителната острота, е значимо по-ниско при пациентите от терапевтична група 2 (49.1% vs 70.5%), като се установява и значимо по-малка релативна разлика спрямо изходната стойност (11.3% vs 25%). От друга страна, няма значима разлика по отношение на качеството на живот, свързано с външния вид, но релативната разлика е значимо по-голяма при пациентите от терапевтична група 1.

Показател	1-ви месец			3-ти месец		
	Терапевтична група 1	Терапевтична група 2	P	Терапевтична група 1	Терапевтична група 2	P
CAS, точки ^a	4.1 (1.1)	4.2 (0.9)	0.7 0	3.1 (1.4)	3.7 (0.9)	0.03
CAS-разлика, % ^b	-16.7 (-75-50)	0 (-40-1 ст.00)	0.1 4	-33 (-100-25)	-20 (-50-66.7)	<0.0 1
Тежест на диплопията (по Gorman), n (%) ^b			0.2 1			0.01
кл. 0-1 ст.	38 (61.3)	13 (50)		50 (80.6)	14 (53.8)	
кл. 2-3 ст.	24 (38.7)	13 (50)		12 (19.4)	12 (46.2)	
Проптоза, мм ^a	22.8 (2.7)	22.3 (3.6)	0.6 3	22.3 (3.1)	22.6 (3.8)	0.84
Очна	10.1 (1.6)	10.1 (2.0)	0.8	9.7 (1.5)	10.3 (1.5)	0.17

цепка, мм ^a			8			
Зрителна острота, decimals ^a	0.85 (0.3)	0.81 (0.2)	0.30	0.86 (0.3)	0.82 (0.2)	0.06
Мекотъканно ангажиране, n (%) ^b			0.18			0.26
0-1 ст.	29 (46.7)	7 (30.4)		39 (62.9)	13 (50)	
2-3 ст.	33 (53.3)	19 (69.6)		23 (37.1)	13 (50)	
Субективни симптоми, n (%) ^b			0.30			0.23
0-1 ст.	31 (50)	10 (38.5)		44 (70.9)	15 (57.7)	
2-3 ст.	31 (50)	16 (61.5)		18 (29.1)	11 (42.3)	
QoL QoL-VF, % ^a				70.5 (26.6)	49.1 (27.8)	<0.01
QoL-AP, % ^a				64.6 (24.2)	57.1 (27.5)	0.33
QoL-разлика QoL-VF, % ^c				25.0 (-89-250)	11.3 (-66.7-250)	0.02
QoL-AP, % ^c				16.7 (-100-100)	0 (-75-54.5)	0.04

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на p е изчислена чрез t-теста на Student.

^bДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U. ^cСтойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

CAS индекс на клинична активност, QoL качество на живот, VF зрителна функция, AP външен вид

Табл. 14. Динамиката на отделните очни параметри при пациентите от терапевтична група 1 и 2

При проследяване на TRAb на 3-я месец се установява значимо по-голям спад при пациентите от терапевтична група 1 спрямо терапевтична група 2 (58.7% vs 24.9%, p<0.01).

Профил на безопасност

Безопасност на венозното ГК лечение. В рамките на ГК лечение при общо 30 пациенти се наблюдава изява на нежелани лекарствени реакции – 17 от терапевтична група 1а и 13 от терапевтична група 1б ($p=0.44$). На табл. 15 е представена честотата на страничните ефекти в двете терапевтични групи на ГК лечение. И при двете групи най-често наблюдавахме повишаване на кръвното налягане, сърцебиене и смущения в съня предимно в деня след венозната инфузия с МП (N.S.). При пациентите от терапевтична група 1а по-често се регистрира повишение на ВОН ($p=0.055$) и повишение на кръвната захар ($p=0.27$). При един от пациентите от терапевтична група 1б 2 седмици след приключване на ГК лечение се измериха значително повишени чернодробните ензими. След последвали допълнителни изследвания и консултация с гастроентеролог беше уточнено, че се касае за автоимунен хепатит. При 3-ма от пациентите от терапевтична група 1а се измериха лекостепенно повишени АЛАТ и ГГТ (<3 пъти над горна граница), което наложи включването на хепатопротектор. При проследяването на 6-я месец се установи нормализиране на чернодробните показатели. Един от пациентите (жена, 40 год., без рискови фактори за остеопороза) от терапевтична група 1б получи фрактура на тибията в резултат на падане от собствен ръст 1 седмица след приключване на лечението. При един пациент от терапевтична група 1а се разви абсцес на глутеуса, най-вероятно вследствие на венозните инжекции на МП, прилагани между венозните инфузии. Лечението му включваше хирургична инцизия и дренаж в комбинация с антибиотична терапия. Двама от пациентите от

терапевтична група 1б развиха белодробна инфекция в рамките на 1-2 месеца след преустановяване на венозните инфузии, наложила антибиотично лечение в домашни условия.

Средното повишение на телесното тегло и индекса на телесна маса в хода на ГК лечение за всички пациенти от терапевтична група 1 са съответно 2.4 кг и 1.0 кг/м², съответно 1.9 кг и 0.7 кг/м² за терапевтична група 1а и 2.9 кг и 1.3 кг/м² за терапевтична група 1б (p=0.38 и p=0.35).

Странични ефекти	Терапевтична група 1	Терапевтична група 1а	Терапевтична група 1б
Леки/преходни			
Повишение на кр. Захар	7	5	2
Повишение на АН	9	4	5
Сърцебиене	7	3	4
Смущения в съня	11	6	5
Гастритни оплаквания	8	3	5
Повишение на ВОН	9	7	2
Средно тежки			
Костна фрактура	1	-	1
Инфекции	3	1	2
Повишение на чернодробните ензими	4	3	1

Табл. 15. Странични ефекти в резултат на ГК лечение

Безопасност на ОР: В хода на проследяването след ОР при 3-ма пациенти се регистрира влошаване на налична катаракта, а при 2-ма de novo формиране на катаракта. При един от пациентите офталмологичният преглед показва наличие на кръвоизлив под макулата на ляво око на 6-я месец след ОР.

Биохимични маркери на възпаление и терапевтичен отговор

Изходните характеристики са представени в табл. 16. Не се установи значима разлика по отношение на пола, възрастта, ИТМ и изходния хормонален статус. При пациентите с ТАО (ТАО(+)) група делът на пушачите е най-висок. При тях установихме и значимо по-високи TRAb в сравнение с пациентите с Базедова болест без ТАО (ТАО(-)) група ($p < 0.01$).

При сравнение на изходните нива на ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 установихме, че ИЛ-6 е значимо по-висок при ТАО(+) и ТАО(-) пациентите, ИЛ-8 - значимо по-висок в ТАО(-) групата, а ИЛ-10 – значимо по-нисък в ТАО(+) групата в сравнение със здравите контроли (ЗК). Изходните интерлевкинови нива не се различават съществено между ТАО(+) и ТАО(-) пациентите.

	ТАО(+) група	ТАО(-) група	ЗК
Жени, n (%) ^a	27 (84)	26 (87)	27 (90)
Възраст, год. ^a	51.7 (9.8)	49.5 (8.7)	50.8 (10.3)
ИТМ, kg/m ² ^a	25.6 (4.3)	27.6 (5.9)	25.7 (4.4)
Продължителност на Базедовата болест, мес. ^f	10 (6-96)	12 (6-82)	-
Продължителност на ТАО, мес.	6 (1-54)	-	-
Тютюнопушени, n (%) ^b			
Непушачи	4 (13)	13 (43)	14 (47)
Бивши пушачи	8 (26)	5 (17)	5 (17)
Пушачи	19 (61)*	12(40)	11 (36)
TSH, mIU/l ^g	1.5 (0.41-4.0)	2.1 (0.5-4.1)	1.65 (0.5-3.9)
fT4, pmol/l ^g	13.6 (9.2-22.8)	15.3 (9.6-22.5)	14.3 (9.9-21)
TRAb, IU/l ^f	10 (1.5-40)	2.85 (1-40)	NA
ИЛ-6, pg/ml ^g	3.3 (1.2-7.0)*	3.6 (2.0-6.5)***	2.2 (0.7-5.5)
ИЛ-8, pg/ml ^g	23.1 (13.0-38.2)	24.5 (13.9-40.5)**	20.3 (13.9-32.4)

ИЛ-10, pg/ml ^б	7.7 (3.1-11.1)*	8.3 (4-13)	9.1 (5.5-15.8)
---------------------------	-----------------	------------	----------------

^аДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на р е изчислена чрез ANOVA тест.

^бДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на р е изчислена чрез Kruskal-Wallis H тест.

^вСтойността на р е изчислена чрез Chi-square тест. ^г Данните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на р е изчислена чрез теста на Mann-Whitney.

ТАО тиреоид-асоциирана офталмопатия, ЗК здрави контроли, TRAb TSH-рецепторни антитела, ИЛ интерлевкин

* p=0.02, ** p=0.01 и *** p<0.01 в сравнение със здравите контроли

Табл. 16. Изходни характеристики на трите групи

Промени в интерлевкиновите нива в хода на венозно ГК лечение. В ТАО(+) групата и трите интерлевкина намаляват значимо на 2-рата седмица от ГК лечение (фиг. 3). На 12-тата седмица нивото на ИЛ-6 остава значимо пониско от изходното, ИЛ-8 нараства до ниво съизмеримо с изходното; ИЛ-10 също се повишава до изходните си нива, но остава значимо по-нисък от този на ЗК (7.4 pg/ml срещу 9.1 pg/ml, p<0.01).

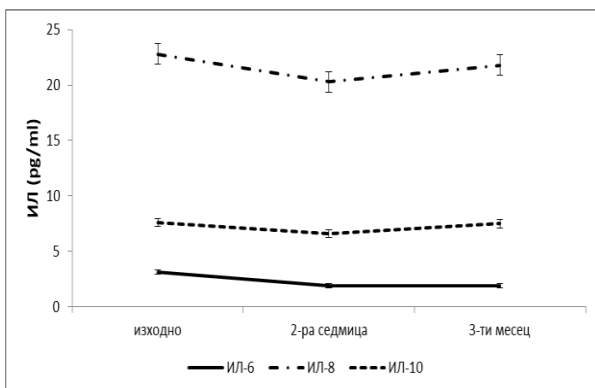
Никой от трите интерлевкина не корелира с възрастта, пола, ИТМ, изходния TRAb, продължителността на Базедова болест и ТАО, и тютюнопушенето.

Промени в CAS в хода на ГК лечение. CAS намалява значимо още на 2-та седмица от лечението – от изходна стойност 5.19 (±0.9) до 4.52 (±1.0), p<0.01, с последващо допълнително значимо намаление на 3-я месец, достигайки стойност 3.19 (±1.5). На 2-та седмица 6-ма (19%) пациенти са постигнали значим спад на CAS (≥2 точки), докато на 12-та седмица техният брой е 18 (58%). CAS не корелира с възрастта, пола, изходния TRAb, продължителността на Базедова болест и ТАО, и тютюнопушенето.

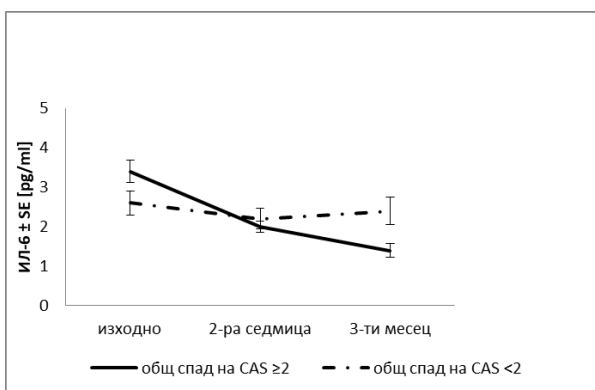
CAS и интерлевкини. Изходният CAS не корелира с никой от трите интерлевкина. На 2-та седмица по-високият спад на CAS е асоцииран с по-ниско ниво на ИЛ-8 ($\rho=-0.37$, $p=0.04$). На 12-та седмица, спадът на CAS корелира позитивно със спада на ИЛ-6 ($\rho=0.38$, $p=0.04$).

Допълнително проучихме динамиката на трите интерлевкина и връзката им с общия спад на CAS, постигнат на 3-я месец (≥ 2 или < 2 точки). Изходният ИЛ-6 е по-висок, но незначимо, при ТАО(+) пациентите с общ спад на CAS ≥ 2 (фиг. 4). На 2-рата седмица, ИЛ-6 намалява значимо и в двете подгрупи. На 3-я месец ИЛ-6 се понижава допълнително само при пациентите с общ спад на CAS ≥ 2 , така че те имат значимо по-нисък ИЛ-6 и значимо по-голям спад на ИЛ-6 (48.6% vs 21.4%, $p=0.01$) в сравнение с пациентите с общ спад на CAS < 2 .

Не установихме подобна връзка между останалите интерлевкини и общия спад на CAS. Всъщност, пациентите с общ спад на CAS ≥ 2 имат по-малко, макар и незначимо, понижение на ИЛ-10 на 2-рата седмица в сравнение с пациентите със спад на CAS < 2 (10.5% vs 18.2%, $p=0.09$). Логистичният регресионен анализ показва, че всеки процент намаление на ИЛ-10 на 2-ра седмица намалява вероятността за редукция на CAS с ≥ 2 точки с 10% (табл. 17). Всеки pg/ml увеличение на ИЛ-6 на 3-я месец също намалява шанса за постигане на значима редукция на CAS (с 95%), докато всеки pg/ml по-висок изходен ИЛ-6 увеличава шанса петкратно. ($R^2=0.66$).



Фиг. 3. Промени в интерлевкиновите нива в хода на ГК лечение



Фиг. 4. Динамика на ИЛ-6 при пациенти с общ спад на CAS ≥ 2 и < 2

Променлива	OR	95% CI for OR	P
Изходен ИЛ-6	5.04	1.050-24.200	0.04
ИЛ-6 на 3-ти месец	0.048	0.004-0.552	0.02
Начален спад на ИЛ-10	0.898	0.819-0.984	0.02

OR съотношение на шансовете, CI интервал на конфиденциалност

Табл. 17. Логистичен регресионен анализ за предикторите на значим спад на CAS

Допълнителни имунологични маркери и терапевтичен отговор

Изходните параметри са съизмерими при всички подгрупи пациенти с Базедова болест с изключение на тютюнопушенето (табл. 18). Делът на пушачите в двете ТАО подгрупи е значимо по-висок отколкото този на пациентите без ТАО. Трите подгрупи с Базедова болест не се различават по отношение на ИгЕ-позитивността, но пациентите с умерено тежка и тежка ТАО са единствената подгрупа, чийто позитивни титри на ИгЕ са значимо по-високи отколкото на ЗК (25% vs 7.5%, $p=0.04$). Петима пациенти (14%) от групата с умерено-тежка и тежка ТАО са със позитивни АНА титри, докато никой от пациентите с лека ТАО и само 1 пациент с Базедова болест без ТАО са АНА-позитивни ($p=0.03$). Намерихме слаба позитивна корелация между тютюнопушенето и позитивните титри на ИгЕ ($\rho=0.22$, $p=0.03$).

	Умерено-тежка и тежка ТАО	Лека ТАО	Базедова болест без ТАО	ЗК
Жени, n (%) ^b	27 (75)	28 (87.5)	29 (83)	36 (90)
Възраст, год. ^a	54.5 (13)	49.2 (9.8)	48.5 (10.7)	51.2 (10.6)
Продължителност на Базедовата болест, мес. ⁶	10 (6.3-15.8)	14 (8.3-23.8)	13 (6-39)	-
Продължителност на ТАО, мес. ⁷	7 (5-10.8)	10 (5-15)	-	-
Тютюнопушене, n (%) ^b				
Непушачи	7 (19)	8 (25)	17 (49)	23 (57.5)
Пушачи	29 (81)	24 (75)	18 (51)	17 (42.5)
TSH, mIU/l ⁶	2.1 (0.6-3.1)	1.9 (0.4-2.9)	2.2 (0.7-4.3)	1.9 (0.9-3.1)
fT4, pmol/l ⁶	14.2 (11.2-16)	14.8 (12.1-17.4)	15.6 (11.3-18.5)	14.8 (13-16.2)

ИгЕ-позитивност, n (%) ^в	9 (25)	4 (12.5)	6 (17)	3 (7.5)
АНА-позитивност, n (%) ^в	5 (14)	0 (0)	1 (3)	1 (2.5)

^вДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на р е изчислена чрез ANOVA тест.

^бДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на р е изчислена чрез Kruskal-Wallis H тест.

^гСтойността на р е изчислена чрез Chi-square тест. ^г Данните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на р е изчислена чрез теста на Mann-Whitney.

ТАО тиреоид-асоцирана офталмопатия, ИгЕ имуноглобулин Е, АНА антинуклеарни антитела, NS без статистическа значимост

Табл. 18. Изходни характеристики на подгрупите пациенти с Базедова болест

Не установихме значима разлика в титрите на ИгЕ при пациентите с различен терапевтичен отговор, отчетен на 3-я месец от лечението. Всички пациенти с умерено-тежка и тежка ТАО с позитивни АНА са оценени като пълни респондери на ГК лечение ($p=0.16$).

Предиктори на терапевтичния отговор

Предиктори на терапевтичния отговор на ГК лечение. За целите на анализа разделихме пациентите от терапевтична група 1 на две групи според терапевтичния отговор, отчетен на 3-я месец от лечението: група 1 - пълни респондери; група 2 - нон- и непълни респондери. При сравнение на изходните им характеристики установихме значими разлики по отношение на следните показатели: по-висок изходен ИЛ-6 (3.26 vs 2.29), по-голям начален спад на CAS (20% vs 10%), както и значимо по-голяма редукция на TRAb (66.7% vs 40.1%) при пълните респондери (табл. 19).

	Група 1	Група 2	P
--	---------	---------	---

Жени, n (%) ^a	26 (84)	24 (77)	0.52
Възраст, год. ^a	53.7 (10.1)	49 (8.8)	0.07
ИТМ, кг/м ^{2a}	25.1 (3.9)	26.4 (4.9)	0.85
Продължителност на Базедовата, мес. ^б	9.5 (1 - 132)	12 (1 - 180)	0.55
Продължителност на ТАО, мес. ^б	6 (1 - 24)	7 (2 - 54)	0.17
Тютюнопушене, n (%) ^b			
Непушачи	3 (10)	5 (16)	0.28
Бивши пушачи	5 (16)	9 (29)	
Настоящи пушачи	23 (74)	17 (55)	
TSH, mIU/m ^б	2.1(0.8-3.8)	2.1 (1.0-3.6)	0.93
fT4, pmol/ml ^б	14.2 (9 - 23)	14.6 (9 - 24)	0.81
TRAb, IU/l ^б	6.9 (2 - 40)	5.1 (1 - 40)	0.06
CAS, точки ^a	4.9 (0.9)	4.8 (1.1)	0.66
ИЛ-6, pg/ml ^б	3.26 (1.2 - 8.8)	2.29 (0.44 - 4.9)	0.01
Начален спад на CAS ^б	20 (-12.5 - 75)	10 (-25 - 50)	0.01
Общ спад на TRAb ^б	-66.7 (-96(-11))	-40.1 (-90-220)	<0.01

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на р е изчислена чрез t-теста на Student.

^бДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на р е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U. ^вСтойността на р е изчислена чрез теста на Chi-Square.

ТАО тиреоид-асоцирана офталмопатия, ИТМ индекс на телесна маса, ИЛ интерлевкин, CAS индекс на клинична активност, TRAb TSH-рецепторни антитела

Табл. 19. Изходни характеристики на група 1 и група 2

Беше приложен логистичен регресионен анализ, за да се оцени предиктивният потенциал на възрастта, пола, тютюнопушенето, продължителността на ТАО, изходните ИЛ-6, CAS и TRAb, както и промените в CAS и TRAb в хода на ГК лечение по отношение на пълния терапевтичен отговор (табл. 20). Резултатите показаха, че възрастта, изходният ИЛ-6, началният спад на CAS, както и общият спад на TRAb имат прогностична стойност, обясняваща 58% от вариабилността на отговора ($R^2=0.58$).

Променлива	OR	95% CI for OR	P
Възраст	1.118	1.022 - 1.222	0.01
Изходен ИЛ-6	2.558	1.233 - 5.308	0.01
Начален спад на CAS	1.059	1.015 – 1.106	<0.01
Общ спад на TRAb	1.045	1.012 – 1.079	<0.01

ИЛ интерлевкин, CAS индекс на клинична активност, TRAb TSH-рецепторни антитела, CI доверителен интервал, OR отношение на шансовете

Табл. 20. Логистичен регресионен анализ за предикторите на терапевтичния отговор на ГК лечение

Последвалият ROC-анализ за възрастта, изходният ИЛ-6, началния спад на CAS, както и общия спад на TRAb установи площ под кривата, 95% доверителен интервал (AUC, 95% CI) за всеки от показателите, съответно: 0.64 (0.50-0.78), 0.69 (0.55-0.83), 0.66 (0.52-0.80) и 0.74 (0.61-0.87). Изходно ниво на ИЛ-6 ≥ 2.1 pg/ml имаше 83% чувствителност и 59% специфичност при прогнозиране на пълния терапевтичен отговор, а общият спад на TRAb $\geq 55\%$ съответно – 77% и 68%.

Предиктори на терапевтичния отговор на ОР. Пациентите от терапевтична група 2 също бяха разделени на две групи според терапевтичния отговор, отчетен на 3-я месец от лечението: група 1* - пълни респондери; група 2* - нон- и непълни респондери. Пациентите от група 1* имаха значимо по-висок изходен CAS, значимо по-голям спад на CAS на 1-я месец и спад на TRAb на 3-я месец. Освен това в същата група делът на пациентите с нелекувана до момента ТАО бе значимо по-висок (56% срещу 18%) спрямо група 2* (табл. 21).

	Група 1*	Група 2*	P
Жени, n (%) ^a	7 (78)	11 (64.7)	0.67
Възраст, год. ^a	64.6 (13.5)	53.9 (11.1)	0.18
ИТМ, кг/м ^{2a}	29.8 (5.8)	28.1 (5.6)	0.71
Продължителност на Базедовата болест, мес. ^b	16 (6-240)	10.5 (5-96)	0.88
Продължителност на ТАО, мес. ^b	10(6 - 13)	10 (6 - 54)	0.53
Тютюнопушени, n (%) ^a			
Непушачи	5 (56)	6 (35)	0.57
Бивши пушачи	1 (11)	4 (24)	
Настоящи пушачи	3 (33)	7 (41)	
TSH, mIU/ml ^b	2.8 (0.9-3.9)	2.2 (0.6-4.0)	0.67
fT4, pmol/ml ^b	12.8 (9 - 18)	16.6 (9 - 23)	0.08
TRAb, IU/l ^b	5.8 (1 - 40)	5.6 (1 - 30)	0.46
Предшестващо ГК лечение, n (%) ^a			0.046
Да	4 (44)	14 (82)	
Не	5 (56)	3 (18)	
CAS, точки ^a	5.1 (0.6)	4.3 (1.1)	0.045
ИЛ-6, pg/ml ^b	1.4 (0.9 - 12.8)	1.2 (0.3 - 11.3)	0.56
Начален спад на CAS ^b	26 -(0-40)	0 (-100 - 33)	0.02
Общ спад на TRAb ^b	46 (0-87)	0 (-220-85)	0.045

^aДанните са представени като средни стойности, данните в скобите са стандартни отклонения. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney. ^bДанните са представени като медиани, данните в скобите са минимална и максимална стойност. Стойността на p е изчислена чрез теста на Mann-Whitney U. ^cСтойността на p е изчислена чрез теста на Chi-Square.

ТАО тиреоид-асоциирана офталмопатия, ИТМ индекс на телесна маса, ИЛ интерлевкин, CAS индекс на клинична активност, TRAb TSH-рецепторни антитела, ГК глюкокортикоидно

Табл. 21. Изходни характеристики на група 1* и група 2*

При анализ на възможните предиктори за успех от ОР установихме, че единствено първоначалният спад на CAS има предиктивна стойност (табл. 22). Всеки процент редукция на CAS на 1-я месец увеличаваше вероятността за постигане на пълен терапевтичен отговор с 6% ($R^2=0.35$), AUC 0.78 (0.59-0.97).

Променлива	OR	95% CI for OR	P
------------	----	---------------	---

Начален спад на CAS	1.060	1.004 – 1.120	0.04
---------------------	-------	---------------	------

CAS индекс на клинична активност, CI доверителен интервал, OR отношение на шансовете

Табл. 22. Логистичен регресионен анализ за предикторите на терапевтичния отговор на ОР

V. Обсъждане

При анализ на ефективността на венозните ГК за лечение на активна умерено-тежка и тежка форма на ТАО в обща кумулативна доза 4.5-5.5 гр. и продължителност 3 месеца ние установихме терапевтичен отговор в 76% от случаите (50% пълен, 26% частичен). Посочената ефективност е в рамките на докладваната в предишни проучвания. Липсата на отговор на венозното ГК в немалка част от случаите (1/4 от нашите пациенти) е често срещано в клиничната практика. Някои автори посочват като възможна причина за това използването на венозни ГК за лечение на ТАО по-скоро на базата на тежестта на заболяването отколкото на активността му. Всички пациенти, включени в нашето проучване, бяха с CAS ≥ 3 точки, каквито са актуалните препоръки на ETA и EUGOGO за подбор на пациентите с умерено-тежка и тежка ТАО, показани за имуномодулаторна терапия. Има данни, че продължителността на ТАО също има значение за терапевтичния отговор, който е значително по-слаб при давност на заболяването над 18 месеца. В нашето проучване средната давност на ТАО е 11 месеца, но има пациенти, при които диагнозата на ТАО е поставена преди значително повече време. Всъщност в тези случаи мекотъканните прояви на ТАО, които са основните при изчисление на CAS, биха могли да се дължат на

орбитална съдова конгестия при давностна офталмопатия с фиброзирали ретроорбитални пространства, натрупана мастна тъкан и венозен застои, а не на наистина активна ТАО. И при двете състояния се откриват палпебрален оток, хемоза и инекция, но при орбитална конгестия пациентите слабо отговарят на лечението въпреки данните за висока клинична активност. За липсата на съществено повлияване на ТАО от системното ГК лечение при някои пациенти вероятно играят роля и редица други фактори като например полът, възрастта, тютюнопушенето, високите изходни TRAb, някои възпалителни маркери и микро-РНК.

В рамките на настоящето проучване терапевтичният отговор на венозните ГК бе оценен рано в хода на терапевтичния курс и в края му. Нашите резултатите сочат, че значителна част от пациентите, при които ранен отговор на лечението липсва, търпят подобрение на очните прояви в края на лечебния курс. В този контекст са резултатите, докладвани от Bartalena и сътр., които установяват, че при тези пациенти има около 30% шанс за по-късно подобрение на ТАО, около 60% шанс за преминаване на ТАО в неактивна фаза и повече от 30% шанс за подобрение на качеството на живот. Авторите предполагат, че в тези случаи подобрението на ТАО може да се дължи и на естествената еволюция на заболяването в съчетание или не с ефекта на ГК лечение. Нашето проучване следваше актуалния към момента консенсус ETA и EUGOGO от 2016 г., според който ГК лечение се продължава при стриктно проследяване, като в случай на изява на нежелани странични реакции, надхвърлящи ползите от лечението, то следва да бъде преустановено.

Ние не наблюдавахме подобни лекарствени реакции, а и при никой от нашите пациенти не отчетохме значимо влошаване на ТАО в хода на ГК курс.

При проследяване на ефекта на венозните ГК върху отделните прояви на ТАО установихме най-бързо значимо повлияване на мекотъканното ангажиране и субективните оплаквания, като същите заедно с CAS и зрителната острота бяха четирите показателя с отчетено значимо подобрение сред най-голям дял пациенти. Тези данни съвпадат с докладваните резултати от рандомизирани и нерандомизирани клинични проучвания. В същите е регистриран по-ограничен ефект на системното ГК лечение върху диплопията и проптозата, което наблюдавахме и ние. Тези резултати биха могли да се обяснят от една страна с механизма на действие на ГК, от друга – със самата патогенеза на ТАО. Ефектът на ГК при лечение на ТАО се свързва най-вече с техните противовъзпалителни, и в по-малка степен, с имunosупресивните им свойства. Това е доказано в няколко проучвания, изследващи зависимостта между динамиката на очните прояви и динамиката на TRAb в хода на ГК лечение. Авторите установяват, че ефектът на ГК се запазва (ТАО е трайно стационарирана) дори и при загуба на имunosупресивния им ефект, обективизиран чрез повишението на TRAb 1-12 месеца след преустановяване на лечението. Тези резултати предполагат, че подобрението на ТАО под действие на ГК се дължи на овладяването на възпалителния процес чрез прекъсването на порочния кръг между имунните клетки и таргетните клетки – орбиталните фибробласти. Според тези данни автоимунните феномени (TRAb) са по-скоро

пусковият механизъм за възникване на ТАО, но не и факторът, който поддържа ретроорбиталното възпаление. От друга страна, добре е известно е, че естествената еволюция на заболяването преминава през няколко фази – начална възпалителна фаза, статична фаза, фаза на неактивна ТАО, чието разгръщане трае 18-24 месеца. По-изразеното повлияване на мекотъканните прояви и субективните оплаквания в хода на лечебния курс би могло да се отдаде на комбинираното действие на веноните ГК и на самия естествен ход на заболяването във времето. В подкрепа на това твърдение Менсоні и сътр. установяват, че при 60% от пациентите с умерено-тежка и тежка ТАО, които са били респондери на проведеното медикаментозно и хирургично лечение, се отчита допълнително подобрене на ТАО при проследяване след 4 години. По-ограниченият ефект на ГК върху проптозата и диплопията пък би могъл да бъде обяснен с патофизиологията на ретроорбиталното възпаление - съответно с натрупването на *de novo* формирана мастна тъкан и с инфилтрирането на ретроорбиталните мускули от възпалителни клетки, цитокини и хидрофилни молекули и последващото им фиброзиране. Трайното увеличаване на обема на ретроорбиталните тъкани, които избухват булба напред, обяснява относителната резистентност на проптозата към ГК лечение, а фиброзирането на мускулите - слабото повлияване на диплопията. По-слаб ефект от веноните ГК отчетохме и по отношение на ретракцията на клепачите, което би могло да бъде отдадено на възпалението и фиброзирането на *m. levator palpebrae superioris*.

При нашите пациенти качеството на живот, оценено чрез специфичен за заболяването въпросник, бе силно влошено – до около 50% и за двете скали (за зрителната функция и за промените във външния вид). Полученият процент е по-нисък от докладвания в предишни проучвания за тези форми на заболяването (около 65%). Това може да се отдаде на различната здравна култура на населението в различните държави, на достъпа до медицинска помощ, както и на факта, че в нашата клиника постъпват пациенти с по-тежки форми на заболяването. На края на ГК курс ние установихме значимо подобрение на качеството на живот и по двете скали. Същото е наблюдавано и от Норре и сътр. сред немски пациенти с ТАО. Интересното е, че обратно на тях, при нашите пациенти по-голямо подобрение имаше в скалата, касаеща зрителна функция и по-малко - в скалата, оценяваща промените във външния вид. Зрителната функция се засяга съществено, освен при ДОН, и при наличие на богата клинична симптоматика (фотофобия, дразнене, сълзене, двойно виждане, замъглено зрение), а тя е един от показателите с най-значимо повлияване сред най-голям дял от нашите пациенти. Изходно почти 80% от тях съобщиха за наличие на очни симптоми от умерено-тежка и тежка степен, като в края на лечението само 30% от пациентите имаха симптоми с такава тежест. В проучването на Норре и сътр. тежестта на субективните симптоми не е оценена, което не позволява директно сравнение с нашите данни. Що се отнася до по-слабото повлияване на качеството на живот, свързано с промените във външния вид, това би могло да се отдаде на факта, че значимо подобрение на

проптозата и очната цепка настъпи сред най-малък брой от нашите пациенти. А наред с мекотъканното засягане, именно проптозата и ретракция на клепачите са проявите на ТАО, които в най-голяма степен променят външния вид на пациентите.

По етични съображения пациентите с персистиращи очни прояви от умерено-тежка и тежка степен и с данни за активност на заболяването насочихме за провеждане на ОР непосредствено след края на ГК курс. Ето защо при проследяването на останалите пациенти на 6-я месец акцентирахме върху това дали заболяването е стационарирано. С оглед на факта, че при повечето пациенти (83%) не се установи промяна на състоянието, може да заключим, че ефективността на ГК лечение се запазва в рамките на 3 месеца след преустановяването му. Допълнителното подобрене, наблюдавано при 10.6% от болните, би могло да се отдаде на отсрочен ефект на системното ГК лечение, на допълнителен ефект на ГК опашка, приложена при част от пациентите, но може да е свързано и с естествената еволюция на ретроорбиталното възпаление.

Въпреки че изява на нежелани реакции наблюдавахме в приблизително в половината от нашите пациенти, огромната част от тях (повишаване на кръвното налягане и кръвната захар, сърцебиене, смущения в съня, повишена стомашна киселинност) бяха леки, с изява в дните непосредствено след венозната инфузия на МП, спонтанно отшумяващи или лесно поддаващи се на лечение. По-сериозни странични реакции – хепатотоксичност, костна фрактура, тежка локална инфекция, имаше при трима от нашите пациенти. Рискът

от остро чернодробно увреждане при приложение на високи дози ГК е добре известен и продължава да съществува дори и при спазени препоръки за предварителна оценка на чернодробната функция, доза и начин на приложение на инфузиите с МП, обща кумулативна доза на ГК лечение. Дали настъпилата фрактура на тибията при една от нашите пациентки е в пряка връзка с венозното ГК лечение не е ясно. С оглед на младата възраст (40 год.) и липсата на други рискови фактори за остеопороза е възможно да се касае за случайно събитие.

При сравнение на терапевтичния отговор при пациентите от терапевтична група 1a (с пулсово приложение на МП) и 1б (с ежеседмично приложение на МП), получен в началото и в края на проведеното ГК лечение, ние установихме сравними резултати. И все пак, впечатление прави различната динамика на отговора към лечението, а именно: при пациентите от терапевтична група 1б той беше по-добър в началото на лечението ($p=0.08$), но пък не претърпя по-нататъшно подобрене, докато при терапевтична група 1a отговорът към ГК терапия се подобри в хода на лечебния курс, изразяващо в значително намаляване на дела на нон-респондерите на 3-я спрямо 1-я месец.

При анализ на ефекта на двата ГК режима върху различните очни прояви, ние установихме, че значимо по-висок брой пациенти от терапевтична група 1a имат подобрене на мекотъканното засягане и субективните оплаквания (съответно 65.6% срещу 40%, $p=0.04$ и 81.3% срещу 46.7%, $p<0.01$) и тези прояви при тях са от значимо по-лека степен на края на проведеното лечение. Тези

малки разлики в ефективността на двата ГК режима биха могли да бъдат обусловени от различия в изходните характеристики на двете групи пациенти и/или от самия ГК режим. Изходно пациентите от терапевтична група 1а бяха със значимо по-висок CAS, (5.3 vs 4.5, $p < 0.01$), и въпреки че тази значима разлика се запази на 1-я месец, такава липсваше при сравнение на релативния спад на CAS, а на 3-я месец CAS не се различаваше при двете групи пациенти. Нямаше значими различия и в изходните нива и динамиката на TRAb между двете терапевтични групи. Съответно, по-вероятно е различният ефект на двата ГК режима по отношение на времето на настъпването на терапевтичния отговор и повлияването на субективните оплаквания и мекотъканните прояви да се дължи на самите ГК схеми. При режима с пулсово приложение на МП приложената по-голяма обща кумулативна доза (5.5 гр.) може да е в основата на подобро повлияване на симптоматиката и мекотъканните очни прояви. От друга страна, оказва се, че ежеседмичното приложение на МП води до по-бързо настъпване на подобрене на ТАО, но по-ниските дози МП, използвани във втората половина на лечебния курс, може би са недостатъчни за предизвикване на отговор у пациентите, които са нон-респондери на 1-я месец. Удовлетвореността на пациентите от ефективността на двата ГК режима изглежда съпоставима, имайки предвид липсата на значима разлика в повлияването на качеството на живот между двете групи пациенти. По-малката обща кумулативна доза (4.5 гр.) и приложението на по-ниска доза МП във втората половина на лечебния курс са възможни причини за наблюдаваното

влошаване на ТАО при 3-ма от пациентите от терапевтична група 1б в хода на проследяването. От друга страна, допълнителното значимо подобрене на ТАО, регистрирано при 5-ма от пациентите от терапевтична група 1а, може би се дължи на по-високата обща доза ГК (5.5 гр.). Не е за пренебрегване и фактът, че пациентите от терапевтична група 1а приемаха перорален Преднизолон в ниска доза след приключване на венозното лечение. Според Bartalena и сътр. именно това е един от възможните начини за намаляване на риска от влошаване на ТАО след рязко преустановяване на венозните ГК.

Въпреки разликите в общите дози и схемата на приложение на МП, ние не установихме значими различия в профила на безопасност на двата ГК режима.

Анализирайки ефективността на ОР, приложена като първостепенно или второстепенно лечебно средство, на пациенти с активна умерено-тежка и тежка ТАО, проследени за период от 12 месеца, ние установихме много добро терапевтично повлияване. В хода на проследяването делът на нон-респондерите прогресивно намаляваше (от 38.5% на 1-я месец до 11.5% на 12-я месец), а този на пълните респондери се увеличаваше (от 15.4% на 1-я месец до 57.7% на 12-я месец). Ефективността на ОР, докладвана в по-стари проучвания, варира в широки граници – 20-92%. Mourits и сътр., както и Клисарова и сътр., са наблюдавали терапевтичен отговор в около 60% от пациентите с ТАО, провели ОР. Поради различията във времето на проследяване и начина на отчитане на терапевтичното повлияване не е възможно да сравним директно нашите резултати с тези на другите автори. Освен това в повечето проучвания ОР е

използвана при неуспех от венозното ГК лечение, а не като първоетапно лечебно средство за ТАО. Възможно е наблюдаваната от нас много добра ефективност на ОР да е свързана с използването ѝ за лечение на нелекувана до момента активна ТАО с малка давност при част от нашите пациенти.

Широко възприето схващане е, че ефектът след провеждане на ОР при ТАО е отсрочен. Изненадващо за нас обаче, още на 1-я месец след ОР при над 60% от пациентите отчетохме значимо подобрене на ТАО (при 46.2% - непълен, а при 15.4% - пълен терапевтичен отговор), като най-голям беше дялът на пациентите с подобрене на диплопията, проптозата и зрителната острота - приблизително 30%. В края на периода на проследяване установихме, че най-голям брой пациенти имат подобрене на диплопията, следвана от мекотъканното засягане, субективните оплаквания и CAS. Интерпретацията на тези резултати е трудна. Ефектът на ОР при ТАО се дължи на потискане на активността на имунните клетки и фибробластите в ретроорбиталните пространства. Съответно, това води до намаляване на отделянето на цитокини и хидрофилни субстанции, с което се ограничава ретроорбиталното възпаление. И именно с отбъбването на ретроорбиталните тъкани, мускули и зрителния нерв от възпалителния инфилтрат би могло да се обясни повлияването респективно на проптозата, диплопията и зрителната острота още на 1-я месец след ОР. На 12-я месец един от симптомите със значимо подобрене при най-много пациенти остава диплопията, което е в съответствие с докладваните в литературата данни за ефекта на ОР върху различните

прояви на ТАО. Мекотъкканното засягане, субективните оплаквания и CAS са следващите показатели с отчетено подобрене сред най-голям дял пациенти. Спорен е въпросът обаче дали това се дължи на самата ОР или, с оглед на дългия период на проследяване, по-скоро се касае за спонтанното затихване на ретроорбиталното възпаление с времето. Ние не установихме разлика в ефективността на ОР в зависимост от това дали е използвана като първостепенна или като второстепенна терапия за ТАО, но това може да е свързано с малкия брой пациенти, включени в анализа.

При 19% от нашите пациенти в рамките на проследяването се регистрира влошаване или де novo формиране на катаракта след ОР, което е добре известен страничен ефект на лъчелечението при ТАО.

При сравнение на терапевтичния отговор, получен от пациентите от терапевтични групи 1 (лекувани с венозни ГК) и 2 (лекувани с ОР), съответно на 1-я и 3-я месец, ние не установихме значима разлика. По наши данни нашето проучване е първото, директно сравняващо ефективността на венозните ГК и ОР за лечение на ТАО. Както споменахме по-горе, наблюдаваната много добра ефективност на ОР би могла да бъде отчасти свързана с това, че приблизително 1/3 от пациентите бяха с нелекувана до момента ТАО. Необходимо е да подчертаем, че добрият ефект на ОР се прояви въпреки факта, че изходно някои очни прояви бяха значимо по-тежки, а давността на ТАО – значимо по-голяма в сравнение с пациентите, при които е проведено венозно ГК лечение. От друга страна, дялът на пушачите сред последните беше значимо по-висок, а тютюнопушенето е

фактор, който би могъл да компрометира оптималния отговор на имunosупресивната терапия. Възможно е терапевтичният потенциал на ОР да е подценен. Според нашите резултати тя е напълно задоволителна алтернатива на венозните ГК и е особено подходяща при пациенти с придружаващи заболявания, представляващи абсолютни или относителни противопоказания за приложение на високи или умерени дози МП.

Значимо по-голям дял от нашите пациенти, при които е приложена ОР, имаха ранно (на 1-я месец) подобрене на проптозата (30.8% срещу 10%) и диплопията (34% срещу 13%), но пък при значимо по-малко от тях имаше подобрене в субективната симптоматика (26.9% срещу 56.5%) спрямо пациентите, лекувани с венозни ГК. На 3-я месец в групата на ОР и дялът на пациентите с подобрене в симптоматика (34.6% срещу 64.5%), и дялът на тези с подобрене в мекотъканните прояви беше значимо по-нисък (23.1% срещу 53%). Тези резултати потвърждават бързия ефект на ОР върху проявите на ТАО, пряко дължащи се инфилтрирането на ретроорбиталните структури от възпалителния инфилтрат. По-доброто повлияване на конгестивните прояви и субективната симптоматика от венозните ГК пък може да се обуславя от комбинирани им противовъзпалителни и имunosупресивни свойства, като последните са обективизирани чрез регистрирания значимо по-голям спад на TRAb в хода на ГК лечение. При проследяване на динамиката на отделните очни параметри ние установихме по-добра ефективност на венозните ГК по отношение на CAS, което е очакван резултат предвид по-добрия им ефект върху

мекотъканныте прояви. ОР оказа бърз ефект върху диплопията, но въпреки това на 3-я месец пациентите, лекувани с венозни ГК, имаха значимо по-добро повлияване на този симптом. Следва да се има предвид обаче, че пациентите от групата на ОР изходно бяха с по-сериозна по тежест диплопия. В крайна сметка в рамките на 3-месечния период на проследяване и двете терапии се оказаха ефективни по-отношение на ТАО с минимални разлики в изявата на ефектите им.

Качеството на живот, свързано със зрителната острота, изходно и на 3-я месец беше значимо по-ниско при пациентите, лекувани с ОР. Това може е свързано с изходната тежест на диплопията и по-слабото ѝ повлияване на 3-я месец в сравнение с пациентите, лекувани с венозни ГК. Качеството на живот, свързано с външния вид, се повлия по-слабо при пациентите, лекувани с ОР, което пък може да отдаде на по-слабото повлияване на мекотъканныте прояви в рамките на първите три месеца.

Ние установихме значимо по-висок изходен ИЛ-6 при ТАО+ групата в сравнение със ЗК, което е в съответствие с данните от предишни проучвания. Според нашите данни ТАО+ и ТАО- пациентите имат сравними изходни нива на ИЛ-6. За разлика от нас, Molnar и сътр. намират значимо по-висок изходен ИЛ-6 при ТАО+ пациенти в сравнение с ТАО-, но повечето болни, включени в тяхното проучване, са с неовладян хипертиреозидизъм. Salvi и сътр. установяват, че нелекуваните пациенти с активна ТАО имат по-високи нива на ИЛ-6 в сравнение с тези с активна ТАО под тиреостатична терапия. Има малко публикувани данни относно промените в нивото на ИЛ-6 в хода на

системно ГК лечение за ТАО. Ласка и сътр. установяват значим спад на ИЛ-6 на края на 6-месечен ГК курс. В нашето проучване нивото на ИЛ-6 намаля значимо още на 2-та седмица от лечението и остана ниско до 3-я месец. Разликите в динамиката на ИЛ-6, установени в нашето проучване и това на Ласка, биха могли да бъдат обяснени с използването на различни ГК режими и с различния брой пациенти. Литературните данни относно асоциацията между ИЛ-6 и CAS са противоречиви. Ние не намерихме корелация между ИЛ-6 и CAS изходно, което може да е свързано с хомогенността на нашата ТАО+ група по отношение на активността и формата на заболяването (всички пациенти имаха активна умерено-тежка и тежка ТАО с изходен CAS ≥ 3 точки), както и с относително малкия брой пациенти, включени в проучването. Въпреки това, нашите резултати показаха, че общият спад на CAS корелира положително със спада на ИЛ-6, постигнат на 3-я месец. Освен това, ние установихме, че всяко повишение на изходния ИЛ-6 с 1 pg/ml повишава 5-кратно шансовете за постигане на общ спад на CAS ≥ 2 точки на 3-я месец. По-високият изходен ИЛ-6 би могъл да бъде биохимичен маркер за по-активен възпалителен процес, което в крайна сметка би довело до по-добър терапевтичен отговор, каквото е постигането на значим общ спад на CAS.

В нашето проучване изходният ИЛ-8 не се различаваше значимо между ТАО+ групата и ЗК. Nowak и сътр. установяват значимо по-висок ИЛ-8 при ТАО+ пациентите, но по-голямата част от тях са били хипертиреоидни, а хипертиреоидизмът сам по себе си се асоциира с по-високи нива на ИЛ-8. Същите

изследователи наблюдават значимо понижение на ИЛ-8 след венозно ГК лечение, използвайки обща кумулативна доза МП сходна на нашата, но за по-кратък период (3-4 седмици). В нашето проучване ИЛ-8 спада значимо на 2-та седмица, но на 3-я месец наблюдавахме отскок в нивото му и общият му спад не беше значим. Липсата на стабилно понижение на ИЛ-8 би могла да се отдаде на високия дял пушачи сред нашите ТАО+ пациенти, тъй като тютюнопушенето е мощен стимулатор на експресията на ИЛ-8.

Ние установихме, че ТАО+ пациенти имат значимо пониски изходни нива на ИЛ-10 в сравнение със ЗК. Въпреки че Arnsop и сътр. докладват, че тютюнопушенето е асоциирано с по-ниски нива на ИЛ-10, ние не намерихме корелация между двата показателя. Намалената секреция на ИЛ-10 при ТАО+ пациентите може да бъде обяснена с по-ниския брой и/или функционален дефект на ИЛ-10+Б-клетките, което е наблюдавано от някои автори. По-ранно проучване на Muśliwies и сътр. установява значимо по-висок изходен ИЛ-10 при ТАО+ и ТАО- пациенти в сравнение със ЗК с допълнително повишение на нивото му след ГК лечение. Тяхното проучване, обаче, се различава от нашето в няколко аспекта – брой пациенти, продължителност на заболяването, ГК режим и период на проследяване. Ние наблюдавахме преходно понижение на ИЛ-10 на 2-рата седмица с последващо повишение (вероятно в резултат на продължителния стимулиращ ефект на ГК върху експресията и секрецията на ИЛ-10), но само обратно до изходното му ниво. Ниският изходен ИЛ-10 и отсрочената и притъпена реакция на ИЛ-10 на ГК

стимулация могат да бъдат поне отчасти обусловени от високия процент пушачи при нашата ТАО+ група. Всъщност началната промяна в ИЛ-10 би могла да има потенциал да прогнозира отговора на ГК, тъй като, съгласно нашите резултати, по-ниският ИЛ-10 на 2-рата седмица се асоциира с по-малка вероятност за постигане на общ спад на CAS ≥ 2 точки.

Фокусирайки се върху цялостния интерлевкинов профил, ние наблюдавахме дисбаланс между провъзпалителните и антивъзпалителните интерлевкини при ТАО+ пациентите. При тях изходните нива на провъзпалителните интерлевкини бяха повишени, а това на ИЛ-10 – намалено. Тези данни предполагат, че ТАО може би е едно от автоимунните заболявания, характеризиращо се с нарушения в сигналния път на ИЛ-10 наред с повишена експресия на провъзпалителни цитокини.

Ние установихме значимо по-често позитивни титри на ИгЕ при пациентите с умерено-тежка и тежка ТАО спрямо ЗК. В проучването на Kim и сътр. тютюнопушенето е асоциирано с по-високи нива на ИгЕ в общата популация и ние също наблюдавахме подобна корелация при нашите пациенти. В нашето проучване процентът на положителни АНА беше относително нисък и не се различаваше от този при ЗК. Подобни резултати са получени и в едно иранско проучване. По-ниският дял на позитивни АНА сред нашите пациенти в сравнение с по-ранни проучвания може да бъде обяснен с разлики в методиката и генетични особености на българската популация. Трябва да подчертаем, че нашето проучване включваше единствено пациенти с Базедова болест, докато повечето от по-ранните проучвания, изследващи

АНА при пациенти с АИТЗ, включват предимно пациенти с тиреоидит на Хашимото и малък брой пациенти с Базедова болест. Ние изключихме от анализа пациентите с известно системно аутоимунно заболяване, което също може да е повлияло резултатите. И все пак процентът на положителни АНА беше значимо по-висок при пациентите с умерено-тежка и тежка ТАО в сравнение с другите подгрупи, което може да предполага по-сериозни имунни нарушения при тази група пациенти. При анализ на зависимостта между получения терапевтичен отговор и АНА, ние установихме, че всички пациенти с позитивни АНА-титри са оценени като пълни респондери на терапията. Възможно е позитивните АНА да са допълнителен неспецифичен маркер на активност на аутоимунното възпаление, което би обяснило пълното повлияване от навременно включената имуномодулаторна терапия.

Ние установихме, че изходният ИЛ-6, възрастта, общият спад на TRAb и началният спад на CAS имат предиктивна стойност по отношение на терапевтичния отговор на системното ГК лечение. Анализът показва, че всяко увеличение на изходното ниво на ИЛ-6 с 1 pg/ml увеличава шанса за постигане на пълен терапевтичен отговор от системното ГК лечение 2.6 пъти (табл. 27). По-горе докладвахме намерената от нас положителна асоциация между нивото на провъзпалителния ИЛ-6 и вероятността за постигане на значимо подобрене на CAS в края на ГК лечение. Значимата редукция на CAS е един от критериите за терапевтично повлияване, използвани от нас, а и от много други автори за оценка на ефикасността на приложената терапия за ТАО. Нашите резултати

предполагат, че ИЛ-6 би могъл да служи като маркер за прогнозиране както на цялостния терапевтичен отговор, така и в частност на повлияването на CAS от приложената ГК терапия.

Данните от по-стари проучвания относно връзката между възрастта и ефективността на венозните ГК са противоречиви. Наблюдаването от нас по-добро терапевтично повлияване при по-възрастните пациенти би могло да е свързано с относително по-слабата имунна реактивност при тях. Мекова и сътр. косвено потвърждават последното твърдение, като откриват, че възрастта е в обратна корелация с броя на позитивните щитовидни автоантитела. Автоимунното възпаление на ретроорбиталните тъкани при възрастни пациенти вероятно е по-слабо и оттам и по-податливо на имуномодулаторна терапия.

Известно е, че изходното ниво на TRAb е в позитивна корелация с тежестта и активността на ТАО. Eckstein и сътр. установяват, че серийното измерване на TRAb при пациенти с ТАО има прогностична стойност относно еволюцията на заболяването. Ние установихме, че по-изразеният спад на TRAb се свързва с по-голяма вероятност за получаване на пълен терапевтичен отговор на ГК терапия. Интересен е въпросът дали спадът на TRAb сам по себе си оказва влияние върху подобрението на очната симптоматика. Eckstein и сътр. предполагат, че TRAb вероятно имат роля не само за отключването, но и за поддържането на възпалителния процес при ТАО, позовавайки се на установената от тях корелация между TRAb и тежестта и активността на ТАО както изходно, така и в хода на заболяването. От друга страна, в няколко

проучвания е установено, че намалението на TRAb в хода на ГК лечение за ТАО е преходно, но това не се отразява на постигнатия терапевтичен ефект върху очните прояви. Това дава основание на авторите да предположат, че противовъзпалителните, а не имunosупресивните действия на ГК, са водещи по отношение на терапевтичната им ефективност при ТАО. За разлика от нас, Bellis и сътр. не откриват разлика в динамиката на TRAb при респондерите и нон-респондерите на ГК терапия, но тяхното проучване съществено се различава от нашето по критериите за терапевтичен отговор и използвания статистически анализ.

Според нашите резултати началното повлияване на CAS (на 1-я месец) също е в позитивна корелация с крайния отговор на венозните ГК. Имайки предвид, че CAS е пряко свързан с белезите на активно възпаление (мекотъканны прояви и субективни симптоми), които се оказаха най-добре повлияващи се от венозните ГК, този резултат е очакван. CAS е един от големите критерии при оценка на терапевтичната ефективност и предиктивната стойност на ранното му повлияване допълва резултатите, докладвани от Bartalena и сътр., според които ранният отговор на ГК терапия в значителна степен предсказва крайният изход от нея.

Ние установихме, че единствено началният спад на CAS може да служи за прогноза на ефекта от ОР - всеки 1% редуция на CAS на 1-я месец увеличава вероятността за постигане на пълен терапевтичен отговор на 3-я месец с 6% (табл. 29). Оказва, че при респондерите на ОР е налице бърз ефект върху мекотъканныте прояви, които основно участват при формирането на CAS. Липсата на

корелация между TRAb и терапевтичното повлияване при този вид терапия би могъл да се обясни с факта, че ОР не притежава системни имunosупресивни свойства.

Нашето проучване има някои недостатъци. Първо - относително малкият брой пациенти, включени в различните терапевтични групи, както и в групите, при които са изследвани серумните нива на интерлевкините, АНА и ИгЕ. Стриктните включващи и изключващи критерии, както и ниската честота на ТАО, особено на по-тежките му форми, са причина за невъзможността да се включат повече пациенти при наличие на ограничен период от време. Включването на пациентите в терапевтични групи 1а или 1б бе на базата на времевия период, като в рамките на 2017-2018 г. всички пациенти, отговарящи на критериите за подбор, бяха включвани в терапевтична група 1а, а в последващия период – в терапевтична група 1б. При отказ на пациентите за включване в терапевтична група 1б, същите бяха включвани в терапевтична група 1а (1 пациент). Следователно, изборът на съответния ГК режим не беше повлиян от клиничните прояви на Базедовата болест или ТАО. Липсваха и съществени различия в изходните характеристики на пациентите от тези групи. В допълнение, включването на пациентите по този начин в съответните терапевтични групи намали влиянието, което липсата на сляпо оценяване на терапевтичното повлияване от ендокринолога и офталмолога, би могло да окаже върху резултатите. Друг недостатък е, че някои от пациентите от терапевтична група 1б са провели част от лечението си (приложението на няколко от инфузиите с МП) в други лечебни заведения (по местоживеење) и е

възможно комплайнсът при тях да не е оптимален въпреки стриктния дистанционен контрол. В нашето проучване проследяването на пациентите след приключване на ГК курс е ограничено от факта, че по етични съображения пациентите, изискващи допълнителна терапия, бяха насочвани за такава още на 3-я месец. При продължително проследяване благоприятните ефекти върху очните прояви биха могли да се дължат както на отсрочен ефект от венозните ГК, така и на спонтанното затихване на ретроорбиталното възпаление. Затова преценихме за уместно на 6-я месец от началото на лечението с венозни ГК да отчитаме единствено наличието на подобрение/влошаване/стационариране на очните прояви. От друга страна, дългият период на проследяване след провеждане на ОР може да е причина някои от отчетените ефекти всъщност да са свързани със спонтанната еволюция на заболяването, а не със самата ОР. В нашето проучване броят на изследваните биохимични маркери на възпаление, както и на допълнителните имунологични маркери бе ограничен. ТАО е аутоимунно заболяване с локален характер и е възможно циркулиращите в кръвта цитокини да не корелират напълно с техните нива в ретроорбиталните пространства. Това може и да е причината да установим само частични корелации между интерлевкините и CAS. В частта от нашето проучване, оценяваща корелацията между интерлевкините и CAS, са включени само пациенти с умерено-тежка и тежка форма на ТАО, което прави възможно описаният интерлекинов профил да не е напълно представителен за пациентите с ТАО като цяло. По отношение на частта от проучването, изследваща

позитивността на АНА и ИгЕ – нашата подгрупа пациенти с Базедова болест без ТАО вероятно не е точна представителна извадка на този тип пациенти, тъй като към нашата клиника обикновено се насочват пациенти с тежък и трудно контролиран хипертиреодизъм. Друг недостатък е използваната методика за оценка на АНА. Индиректният имунофлуоресцентен анализ (ИИА) за АНА е с по-висока чувствителност и подобна специфичност за диагнозата на системни заболявания в сравнение с ELISA. И въпреки това, според някои автори, измерването на АНА чрез ИАА е със същата клинична значимост като измерването им с ELISA. С оглед на това, а и предвид по-лесната достъпност на последната методика, ние решихме да използваме именно нея.

VII. Изводи

1. Системната ГК терапия при активна умерено-тежка и тежка ТАО дава терапевтичен отговор (пълен или частичен) в 76% от случаите и е с добър профил на безопасност.
2. Двата ГК режима са със съпоставима ефикасност, като се наблюдават малки различия във времето на изява на ефекта и продължителността му, както и в повлияването на отделните очни прояви.
3. Мекотъканното ангажиране, субективните оплаквания и CAS са проявите на ТАО с най-добро повлияване от венозните ГК.
4. ОР при активна умерено-тежка и тежка ТАО е с много добър ефект, който обичайно настъпва в първите 3 месеца след процедурата.

5. ОР има бърз ефект върху диплопията, проптозата и зрителната острота. В дългосрочен порядък тя е най-ефективна по отношение на диплопията, мекотъканното засягане, субективните оплаквания и CAS.
6. Венозните ГК и ОР при лечение на активна умерено-тежка и тежка ТАО показват сравнима ефективност в рамките на 3-месечен период на проследяване.
7. Изходният ИЛ-6, общият му спад и ранният спад на ИЛ-10 имат предиктивна стойност по отношение общата редукция на CAS след системно ГК лечение на ТАО.
8. При пациентите с активна умерено-тежка и тежка ТАО няма значима връзка между титрите на АНА и ИгЕ и получения терапевтичен отговор след приложено системно ГК лечение.
9. Повлияването на имунологичната активност, обективизирано със спада на TRAb след системно ГК лечение на ТАО, корелира с получения терапевтичния отговор.
10. Възрастта, изходният ИЛ-6 и началното повлияване на CAS имат прогностична стойност по отношение цялостния отговор на системното ГК лечение за ТАО.
11. Началното повлияване на CAS има предиктивна стойност по отношение на терапевтичния отговор след проведена ОР на активна умерено-тежка и тежка ТАО.

VIII. Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер

1. С настоящия дисертационен труд се доказва ефективността и безопасността на системното ГК лечение в обща кумулативна доза 4.5-5.5 гр. и продължителност 3

месеца при пациенти с нелекувана активна умерено-тежка и тежка форма на ТАО.

2. За първи път се проучват и валидират два ГК режима със сходна ефективност и безопасност.

3. За първи път систематизирано се оценява ефективността и безопасността на ОР за лечение на активна умерено-тежка и тежка форма на ТАО с период на проследяване 1 година.

4. Доказва се сходната ефективност на системното ГК лечение и на ОР.

5. За първи път се проследява динамиката на някои серумни интерлевкини в хода на системно ГК лечение за активна умерено-тежка и тежка ТАО и се посочва тяхната прогностична стойност по отношение на ефекта от лечението.

6. С нашето проучване се потвърждава значението на имунологичната ремисия (понижаването на TRAb) за подобреното на ТАО в хода на ГК лечение.

7. Доказва се липсата на връзка между имунологичните маркери АНА и ИгЕ и терапевтичния отговор след ГК лечение.

8. Установяват се биохимични и клинични показатели с прогностична стойност по отношение на крайния терапевтичен отговор след системно ГК лечение и ОР за активна умерено-тежка и тежка ТАО.

VIII. Публикации във връзка с дисертационния труд

1. Стойнова М, Шинков А, Ковачева Р. *Терапевтични възможности при пациенти с активна тиреоид-асоцирана офталмопатия*. Ендокринология. 2018; 2:59-69.

2. Stoynova M, Shinkov A, Kirilov G, Kovatcheva R. *Association between Clinical Activity Score and Serum Interleukin-6, Interleukin-8 and Interleukin-10 during Systemic Glucocorticoid Treatment for Active Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy.* Curr Eye Res. 2021;46(10):1503-1508.

3. Stoynova M, Shinkov A, Kirilov G, Kovatcheva R. *Thyrotropin-receptor antibodies, immunoglobulin E and antinuclear antibodies in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy.* Acta Endocrinol (Buchar). 2021;17(2):194-199.

IX. Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията

Български:

1. Мария Стойнова, Инна Димитрова, Александър Шинков, Ралица Иванова, Калин Видинов, Русанка Ковачева. *„Клинични случаи“*, 1-ви Симпозиум на Българското Сдружение по Тиреоидея и Паратиреоидея, 16-17.03.2018 г., София, България

2. Мария Стойнова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Ралица Иванова, Машка Ангелова, Инна Димитрова, Гергана Иванова, Даниела Петрова. *„Ефективност и безопасност на един глюкокортикоиден режим при лечение на пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия: краткосрочни резултати“*, XI Национален Конгрес на Българското Дружество по Ендокринология (БДЕ), 11-13.10.2018 г., Пловдив, България, стр. 39-40.

3. Мария Стойнова, Александър Шинков, Ралица Иванова, Машка Ангелова, Инна Димитрова, Гергана Иванова, Русанка Ковачева. *„Сравнително проучване върху клиничните характеристики на Базедовата болест при пациенти с и без тиреоид-асоцирана офталмопатия“*, 2-ри Симпозиум на Българското Сдружение по Тиреоидея и Паратиреоидея, 22-23.03.2019 г., гр. София

4. Мария Стойнова, Александър Шинков, Русанка Ковачева. *„Връзка между ехографския образ на щитовидната жлеза и имунологичната активност при пациенти с Базедова болест“*, 20-ти Юбилеен национален конгрес по ултразвук в медицината на Българското Дружество по Ултразвук в Медицината (БАУМ), 12-15.09.2019 г., Зл. Пясъци, България, книжка Резюмета стр. 42.

5. Мария Стойнова, Александър Шинков, Машка Ангелова, Невена Чакърлова, Цветалина Танкова, Русанка Ковачева. *„Терапевтични проблеми при пациенти с аутоимунен полигландуларен синдром (АПС)“*, 3-ти симпозиум на Българското Сдружение Тиреоидея и Паратиреоидея, 19.06-19.07.2020 г., София, България

Международни:

1. Roussanka Kovatcheva, Mariya Stoynova, Yordan Vlahov, Alexander Shinkov, Ralica Ivanova, Radina Ivanova, Mashka Angelova, Tanio Sechanov, Tatyana Hadjieva. *“Onset, progression and management of Graves’ Orbitopathy with coexistent Papillary Thyroid Carcinoma”*, 40-ти годишен конгрес на Европейската Тиреоидна Асоциация, 09-12.09.2017, Белград, Сърбия, книжка Резюмета стр. 99.

2. Mariya Stoynova, Roussanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Inna Dimitrova, Gergana Ivanova, Mashka Angelova, Ralica Ivanova, Miroslav Novoselski, Nadya Nakova, Zahari Zahariev, Liliya Gocheva. „*Orbital radiotherapy as a first-choice treatment in selected cases of thyroid-associated ophthalmopathy*”, 41-ви Годишен Конгрес на Европейска Тиреоидна Асоциация, 15-18.09.2018 г., Нюкасъл, Англия, книжка Резюмета стр. 70.
3. Mariya Stoynova, Alexander Shinkov, Ralica Ivanova, Mashka Angelova, Inna Dimitrova, Gergana Ivanova, Georgi Kirilov, Roussanka Kovatcheva. „*Association between interleukin-8 and interleukin-10 levels and clinical activity of Graves' orbitopathy*”, 42-ри Годишен Конгрес на Европейска Тиреоидна Асоциация, 07-10.09.2019 г., Будапеща, Унгария, книжка Резюмета стр. 92-93.
4. Mariya Stoynova, Alexander Shinkov, Georgi Kirilov, Roussanka Kovatcheva. „*Interleukins and TSH-receptor antibodies as predictors of full therapeutic response to glucocorticoids in patients with Graves' orbitopathy*”, Конгрес на Европейската Група за изучаване на офталмопатията, 07-09.11.2019 г., Пиза, Италия, книжка Резюмета стр. 67.
5. Mariya Stoynova, Alexander Shinkov, Georgi Kirilov, Roussanka Kovatcheva. „*Thyroid-receptor antibodies, immunoglobulin E and antinuclear antibodies in patients with Graves' disease and their association with Graves' orbitopathy and smoking habits*”, 23-ти годишен Европейски конгрес по ендокринология, 22-26.05.2021, Endocrine abstracts, p. 345.

Х. Научни проекти, свързани с дисертационния труд
„Грант-2017“ (Д-126/02.05.2017, № 8523/12.12.2016 г.),
„Връзка на някои интерлевкини с клиничната активност
на тиреоид-асоцираната офталмопатия и
потенциалната им роля в терапевтичния подход“,
участие в екип от изследователи с водещ изследовател
доц. д-р А. Шинков

„Млад изследовател-2018 г.“ (Д-126/03.05.2018, №
7846/23.11.2017), „Имуноглобулинов и антителен профил
при пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия –
потенциал за прогнозиране ефективността на
приложената терапия”