



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117670** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

G01N 33/48 (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 31/095** (2006.01)

A61P 5/00

A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2016 11036****(22)** Дата подання заявки: **02.11.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2017****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2017, Бюл.№ 13****(72)** Винахідник(и):**Олійник Валерій Анатолійович (UA),
Терехова Галина Миколаївна (UA),
Булдигіна Юлія Валеріївна (UA),
Федько Тетяна Володимирівна (UA),
Клочкова Вікторія Миколаївна (UA),
Шляхтич Сергій Леонович (UA)****(73)** Власник(и):**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)****(74)** Представник:**Брагарник Олександр Миколайович,
реєстр. №326****(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АВТОІМУННОЇ ОФТАЛЬМОПАТІЇ****(57)** Реферат:

Спосіб лікування автоімунної офтальмопатії включає призначення кортикостероїдного препарату метилпреднізолону. При цьому визначають рівень антитіл до рецептора тиротропіну та селену крові. При збільшенні рівня антитіл вище 15 МО/мл, зниженні рівня селену крові нижче 74 мкг/л призначають метилпреднізолон у добовому дозуванні 750 мг внутрішньовенно крапельно 3 курси з перервою між введеннями у 10 днів та натрію селеніт (цефасель) 100 мкг на добу внутрішньо протягом трьох місяців.

UA 117670 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до ендокринології, і може застосовуватися для лікування автоімунної офтальмопатії.

Автоімунна офтальмопатія (АО) - самостійне автоімунне захворювання, яке являє собою комплексне ураження тканин орбіти, супроводжується інфільтрацією, набряком та проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів, з'єднувальної тканини (інші назви - злоякісний екзофтальм, ендокринна офтальмопатія, тиреотоксична офтальмопатія). Автоімунна офтальмопатія може зустрічатися як самостійне, незалежне від патології щитоподібної залози (ЩЗ) захворювання, так і у сполученні з дифузним токсичним зобом (ДТЗ) або автоімунним тиреоїдитом. За даними різних авторів, автоімунна офтальмопатія зустрічається у 5-20 % хворих на ДТЗ. АО становить серйозну загрозу втрати зорових функцій, знижує якість життя хворих. Характеризується набряком і лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини і екстраокулярних м'язів з наступним розвитком фіброзу. У 3-5 % хворих АО перебіг захворювання тяжкий, супроводжується болем, спостерігається загроза втрати зору, запалення, виразки рогівки або ж компресивна оптична нейропатія. До теперішнього часу у ретробульбарних тканинах відбуваються пошуки антигенів, до яких утворюються аутоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що у тканинах орбіти може локалізуватися (або експресуватися) екстраклітинна частина рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), яка виявляє властивості нефункціонального аутоантигена. Ці дані підтверджено дослідженнями, у яких показано, що фібробласти ретробульбарної тканини вміщують РНК, яка кодує позаклітинний домен рецептора ТТГ, і при автоімунній офтальмопатії виявлено мікромутацію у екстраклітинному домені рецептора ТТГ. Такі мутантні рецептори ТТГ у фібробластах тканин орбіти при офтальмопатії, що розвивається на тлі ДТЗ, можуть мати унікальні імуногенетичні властивості та приймати участь у патогенезі автоімунної офтальмопатії. Цей аутоантиген фібробластів може розпізнаватися лімфоцитами, спрямованими проти рецептора ТТГ при ДТЗ. Наступна інфільтрація тканин орбіти активованими цитокінпродукуючими лімфоцитами супроводжується надмірним синтезом гідрофобних глікозаміногліканів та додатковою проліферацією фібробластів, що веде до прогресування офтальмопатії. Незважаючи на велику кількість досліджень з проблеми діагностики та лікування ДТЗ та АО, ще й досі недостатньо вивченим залишається її патогенез, ефективність різних методів лікування цієї недуги (Кроненберг Г.М, Мелмед Ш., Полонски К.Ш., 2010). В останні десятиріччя значна увага приділяється дослідженню ролі мікроелементів (селену) у виникненні та розвитку офтальмопатії. Селен приймає участь у метаболічних процесах, які відбуваються у організмі. Як відомо, селен входить до складу багатьох ферментативних систем, зокрема до складу глутатіонпероксидази, йодтироніндейодинази (фермент, що перетворює неактивний тироксин у трийодтиронін), селенопротеїнів, які приймають участь у запобіганні апоптозу клітин щитовидної залози (Marcocci, C. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' Orbitopathy /C. Marcocci, G.J. Kahaly, G.E. Krssas [et al.] //N. Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 364, № 20. - P. 1920-1931). На сьогодні питання ролі змін рівня селену у крові хворих на АО та участь їх у патогенезі патологічних процесів у тканинах орбіт за наявності цієї патології до кінця не з'ясоване.

Відомі способи лікування офтальмопатії: консервативна терапія - введення пролонгованих препаратів глюкокортикоїдів; опромінення тканин орбіт; лікування радіоактивним йодом; хірургічне лікування (Stiebel-Kalish H., Robenshtok E., Hasanreisoglu M. et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systemic review and metaanalysis //J. Endocrinol. Invest. - 2009. - Vol. 94. - № 8. - P. 2708-2716). Тактика лікування залежить від активності і тяжкості АО.

Відомий спосіб лікування офтальмопатії призначенням пероральної терапії преднізолоном, починаючи з 80-100 мг на день за схемою і тривалістю курсу - щонайменше 12 тижнів. Недоліком даного способу є те, що таке лікування супроводжується нестійким ефектом і небажаною побічною дією - порушенням вуглеводного обміну, збільшенням індексу маси тіла у хворих, вегетативно-судинними проявами, збільшенням артеріального тиску (Черенько М.С, Дашук Т.І. Хвороба Грейвса: діагностика, лікування, інтерпретація сироваткової концентрації тиреоїдстимулюючих антитіл, кальцію, кальцитоніну //Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2010. - Т.31, № 2. - С. 21-24. (Cherenko M.S., Dashuk T.I. Grave's disease: diagnosis, treatment, the interpretation of serum concentrations of TSH receptor stimulation antibodies, calcium, calcitonin //Clinical endocrinology and endocrine surgery. - 2010. - V. 31. - № 2. - P. 21-24).

Також відомий спосіб лікування АО шляхом призначення пульстерапії метилпреднізолоном по 500 мг щотижня протягом 6 тижнів зі зниженням дози до 250 мг щотижня ще протягом 6 тижнів (Виноградская О.И. Лечение эндокринной офтальмопатии: эффективность и безопасность различных режимов пульс - терапии метилпреднизолоном // Автореф. Канд. дисс. - 2014 - Москва. - С. 23. (Vynogradskaya O.I. The treatment of endocrine ophthalmopathy: the

efficacy and safety of the different regimen of methylprednisolone puls-therapy //Avtoref. cand. diss. - Moscow. - 2014. - P. 23).

Недоліком даного способу є нестійкість та невиразність ефекту лікування, можливість виникнення ускладнень, зокрема серцево-судинних - підвищення артеріального тиску, загострення коронарної недостатності, ураження печінки і ризику розвитку печінкової недостатності.

В основу корисної моделі комплексного лікування АО поставлена задача розробити спосіб лікування цієї недуги шляхом оцінки виразності змін тканин орбіт (за даними УЗД орбіт) у поєднанні з підбором дози препаратів (метилпреднізолон та натрію селеніт - цефасель) відносно рівня селену крові, антитіл до рецептора тиротропіну, що дозволить досягти регресу проявів офтальмопатії, підвищити ефективність лікування, зменшити виникнення ускладнень. Ці дані підтверджено покращенням стану тканин органу зору у хворих за результатами УЗД, клінічного, офтальмологічного огляду.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, який включає призначення кортикостероїдного препарату метилпреднізолону у сполученні із натрію селенітом (цефасель), згідно з корисною моделлю, визначають рівень антитіл до рецептора ТТГ та селену крові (при зниженні показника концентрації селену менше 74 мкг/л крові та при збільшенні рівня антитіл вище 15 МО/мл призначають метилпреднізолон у добовому дозуванні 750 мг внутрішньовенно крапельно 3 курси з перервою між введеннями у 10 днів та препарату натрію селеніт (цефасель) 100 мкг на добу внутрішньо, у першу половину дня, після їжі протягом 3-х місяців).

Розробка даного способу стала можливою завдяки проведенню планових наукових досліджень. Встановлено, що у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ), ускладнений офтальмопатією, наявне значне підвищення концентрації в крові стимулюючих антитіл до рецептора тиротропіну (ТТГ), а за умов проведення тиреостатичної терапії рівень стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ вірогідно знижується. У хворих на ДТЗ у стані декомпенсації з наявними ознаками активної офтальмопатії виявлено зниження рівня селену у крові ($P < 0,05$). У хворих на ДТЗ з офтальмопатією за даними УЗД орбіт мало місце збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини та міопатії м'язів орбіти. Відмічена позитивна динаміка гормональних показників, тенденція до регресу клінічних проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії з одночасним введенням метилпреднізолону за схемою пульстерапії у поєднанні з курсовим призначенням препарату натрію селеніту (цефасель) внутрішньо.

Спосіб здійснюється таким чином.

Хворому на ДТЗ з офтальмопатією попередньо проводиться гормональне обстеження з визначенням у крові показників: вільного тироксину, вільного трийодтироніну, тиротропіну, антитіл до рецептора тиротропіну та рівня селену крові; офтальмологічне (визначення гостроти зору, стан очного дна, екзофтальмометрія за Гертелем, офтальмотонометрії), УЗД тканин орбіт; клінічне ендокринологічне обстеження (оцінка стану компенсації тиреотоксикозу). Перед початком проведення пульстерапії обов'язковим є оцінка стану гепатобіліарної системи за результатами ультразвукового обстеження, визначення біохімічних показників функції печінки (загальний білірубін, прямий, непрямий, трансамінази - АлАТ, АсАТ, ГГТ), електрокардіографічне обстеження. Відсутність змін за результатами такого обстеження дозволяє починати лікування метилпреднізолоном за схемою пульс терапії. Контроль цих показників потрібен 1 раз на місяць, УЗД - 1 раз на 6 місяців.

За наявності ознак активних проявів офтальмопатії (клінічних та за даними УЗД орбіт збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини та міопатії м'язів орбіти), підвищенню рівнів антитіл до рецептора тиротропіну вище 15 Од/мл, зниження вмісту селену в крові нижче 74 мкг/л хворому призначається лікування метилпреднізолоном - 750 мг, який вводиться внутрішньовенно, крапельно у повільному ритмі протягом 7-10 годин, трьома курсами. Перерва між введеннями 10 днів. Одночасно призначається препарат селену (цефасель) у добовому дозуванні 100 мкг, внутрішньо, вранці, після їжі, протягом 3-х місяців. З наступною оцінкою стану тканин орбіт, гормональних показників та вмісту селену у крові через 1, 3, 6 місяців після лікування.

Протипоказаннями до проведення лікування є вік молодше 18 років, наявність супутнього цукрового діабету або порушення толерантності до вуглеводів, жовчнокам'яної хвороби, активних захворювань печінки (гепатити, цироз), артеріальної гіпертензії важкого перебігу, хронічної коронарної хвороби серця.

Клінічний приклад.

Хвора Го-а Г.А., 1971 р. народження. Знаходиться під наглядом лікаря-ендокринолога. Спадковість не обтяжена. Діагноз: дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією з 2014 року. Результати гормонального обстеження: тиротропін крові $< 0,08$ мОд/л - знижений

(норма 0,17-4,2 мОд/л); вільний тироксин крові - 24,6 пмоль/л - підвищений (норма 11,5-23,5 пмоль/л); вільний трийодтиронін -6,3 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л). Антитіла до рецептору тиротропіну - 39,54 Од/мл, тобто більше 15 Од/мл (норма <1,75 Од/мл). Селен крові - 38,5 мкг/л (норма 74,0-139,0 мкг/л) - знижений. Екзофтальм OD=OS=22 мм (за даними екзофтальмометрії по Гертелю). Дифузний зоб II ст. (загальний об'єм щитовидної залози за методом Brunn-20,8 см³). Результати УЗД тканин орбіт: екзофтальм OD=OS=21 мм. Очні яблука правильної форми, симетричні. Кришталик розташований правильно, структура його не порушена. Хоріоретинальний комплекс з ознаками набряку, помірно потовщений (товщина 1,2 мм - норма - 0,7-1,0 мм). Ширина стовбура зорового нерва - 3,9 мм (норма 3,5-4,5 мм). Товщина м'язів: зовнішнього прямого - 5,3 мм (норма - 3-5 мм). Внутрішнього прямого - 5,2 мм (норма - 3-5 мм). Нижній прямий м'яз - візуалізація утруднена. Верхній прямий м'яз - 4,9 мм (норма - 3-5 мм). Товщина ретробульбарної клітковини - 21 мм. Хвора отримувала лікування мерказолілом у добовому дозуванні 20 мг/добу. Призначено метилпреднізолон за схемою пульстерапії у добовому дозуванні 750 мг/добу внутрішньовенно, крапельно, повільно. Проведено 3 курси крапельних введень з перервою у 10 днів. Одночасно одержувала лікування препаратом цефасель 100 мкг на добу, внутрішньо, протягом усього курсу лікування та у наступні 3 місяці амбулаторно. Після лікування результати гормонального обстеження: тиротропін крові 0,3 мОд/л (норма 0,17-4,2 мОд/л); вільний тироксин крові - 14,7 пмоль/л (норма 11,5-23,5 пмоль/л); вільний трийодтиронін - 2,9 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л). Антитіла до рецептора тиротропіну - 2,13 Од/мл - зниження відносно рівня до лікування (норма <1,75 Од/мл). Рівень селену крові - 122,0 мкг/мл - нормалізувався (норма 74,0-139,0 мкг/мл).

Результати УЗД тканин орбіт 10.03.2016 р.: екзофтальм OD=OS=19 мм. Очні яблука правильної форми, симетричні. Кришталик розташований правильно, структура його не порушена. Хоріоретинальний комплекс товщина 0,9 мм (норма -0,7-1,0 мм). Ширина стовбура зорового нерва - 4,1 мм (норма 3,5-4,5 мм). Товщина м'язів: зовнішнього прямого - 4,4 мм (норма - 3-5 мм). Внутрішнього прямого - 4,2 мм (норма - 3-5 мм). Нижній прямий м'яз - візуалізація утруднена. Верхній прямий м'яз - 4,1 мм (норма - 3-5 мм). Товщина ретробульбарної клітковини - 18 мм.

Досягнуто компенсацію тиреотоксикозу. Відмічено регрес проявів офтальмопатії. Подальше спостереження хворої протягом 6 місяців не виявило ознак прогресування офтальмопатії. Ускладнень з боку серцево-судинної системи, печінки та жовчного міхура - не спостерігалось.

Таким чином, даний спосіб є новим підходом до застосування препаратів глюкокортикоїдів у поєднанні з препаратом селену (цефасель) для лікування автоімунної офтальмопатії. Доведена ефективність та безпечність застосування нової схеми лікування за допомогою метилпреднізолону та препарату селену (цефасель).

Спосіб рекомендується для впровадження в спеціалізованих лікувальних закладах ендокринологічного та загально-терапевтичного профілю.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування автоімунної офтальмопатії, що включає призначення кортикостероїдного препарату метилпреднізолону, який **відрізняється** тим, що визначають рівень антитіл до рецептора тиротропіну та селену крові, при збільшенні рівня антитіл вище 15 МО/мл, зниженні рівня селену крові нижче 74 мкг/л призначають метилпреднізолон у добовому дозуванні 750 мг внутрішньовенно крапельно 3 курси з перервою між введеннями у 10 днів та натрію селеніт (цефасель) 100 мкг на добу внутрішньо протягом трьох місяців.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601