

КЛИНИКО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ДИПЛОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

А.А. Чепурина, Н.Ю. Свириденко, О.В. Ремизов, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета, Н.П. Гончаров, С.А. Прокофьев

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

А.А.Чепурина— аспирант отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр; Н.Ю.Свириденко— доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ; О.В.Ремизов— доктор мед. наук, заведующий отделением рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ; И.М.Беловалова— канд. мед. наук, зам. директора ФГБУ ЭНЦ; М.С.Шеремета— канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ; Н.П.Гончаров— доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ; С.А.Прокофьев — канд. мед. наук, заведующий лабораторией генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ

В работе проведено изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями диплопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и болезнью Грейвса и компьютерно-томографическими параметрами орбит с целью усовершенствования диагностики ЭОП и прогнозирования эффективности лечения диплопии. Обследовано 85 пациентов (170 глаз и орбит) в возрасте от 24 до 73 лет. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит. Активность и тяжесть ЭОП оценивалась согласно рекомендациям EUGOGO. Тяжесть диплопии оценивалась субъективно по методике, предложенной E.V. Nagy и соавт. В ходе работы установлено, что тяжесть диплопии достоверно выше в активную фазу заболевания и зависела от величины мышечного индекса ($p = 0,0320$, $r = 0,294589$), линейных размеров мышц ($p = 0,0118$), плотности ретробульбарной клетчатки (РБК) ($p = 0,0335$, $r = 0,336906$). В неактивную фазу диплопия сопровождалась повышением плотности РБК и экстраокулярных мышц (ЭОМ) и не коррелировала с объемом и размерами ЭОМ. Выявлена взаимосвязь между диплопией и основными МСКТ-параметрами орбит, что чрезвычайно важно для понимания причин возникновения диплопии, определения тактики ее лечения и уточнения прогноза заболевания.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, компьютерная томография, диплопия.

The clinical tomographic interconnection in diplopia of patients with Graves' orbitopathy

A.A. Chepurina, N.Y. Sviridenko, O.V. Remizov, I.M. Belovalova, M.S. Sheremeta, N.P. Goncharov, S.A. Prokofiev

Federal Research Center for Endocrinology, Moscow

There was investigated the relationship between the clinical features of the diplopia in patients with the Graves' orbitopathy and the specific signs of the orbit obtained by the multi-slice CT scanning in the study. The results of the study could improve the diagnosis of the Graves' orbitopathy and evaluate the effectiveness of the treatment. Eighty five patients (170 eyes) of ages from 24 till 73 years were included in the study. The ophthalmological examination and multi-slice CT scanning of the orbit were performed in all cases. The activity and severity of the Graves' orbitopathy were assessed according to EUGOGO clinical activity score. The severity of the diplopia was graduated subjectively using the clinical assessment technique described previously (Nagy E.V. et al., 2000). It was found that the severity of the diplopia was significantly higher during the active phase of the disease and correlated with the muscular index ($p = 0,0320$, $r = 0,294589$), the extraocular muscle enlargement ($p = 0,0118$) and the retrobulbar tissue density ($p = 0,0335$, $r = 0,336906$). The diplopia was associated with enhancement of the retrobulbar tissue density and the extraocular muscle density in the inactive phase of the disease. There wasn't the correlation between the

Для корреспонденции: Чепурина Анна Андреевна — 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. Тел. (8-916)242-80-85, e-mail: chepurina_a@mail.ru

severity of the diplopia and the extraocular muscle enlargement in the inactive phase of the disease. There was established the relationship between the clinical features of the diplopia and the signs obtained by the multi-slice CT scanning of the orbit. These results are extremely important for the detection the causes of the diplopia, the treatment selection and the estimation the prognosis.

Key words: Graves' orbitopathy, multi-slice CT scanning, diplopia.

Введение

Клиническая картина эндокринной офтальмопатии (ЭОП) представлена комплексом различных офтальмологических симптомов, таких как слезотечение, экзофтальм, двоение, отечность век, светобоязнь, снижение остроты зрения и др. Одним из симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациента, является диплопия. Она развивается вследствие вовлечения в воспалительный процесс экстраокулярных мышц (ЭОМ) и может носить преходящий или постоянный характер, определяя тяжесть ЭОП. Диплопия может сопровождаться изменением положения глаза в орбите вследствие тяжелых глазодвигательных расстройств и приводить к нарушению бинокулярного зрения и формированию вынужденного положения головы. Диплопия трудно поддается лечению и часто не имеет обратного развития. Она является причиной психологических проблем, вызывая косметический дефект и снижение трудоспособности.

Наиболее часто диплопия сопровождается рестриктивным косоглазием. Рестриктивное состояние ЭОМ создает выраженное механическое ограничение как активной, так и пассивной подвижности глаза. В неактивную фазу ЭОП диплопия обычно имеет постоянный характер, сопровождается страбизмом (косоглазием) и не устраняется консервативным лечением. В активную фазу заболевания страбизм наблюдается редко. В эту стадию заболевания иммуносупрессивная терапия дает наиболее положительный эффект. В связи с этим для определения тактики лечения диплопии необходимо разграничить активную и неактивную фазы ЭОП.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями диплопии у пациентов с ЭОП и болезнью Грейвса (БГ) и компьютерно-томографическими параметрами орбит для усовершенствования диагностики ЭОП и прогнозирования эффективности лечения диплопии.

Материал и методы

Обследовано 85 пациентов (170 глаз и орбит) с ЭОП и БГ. У 33 пациентов (11 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 33 до 73 лет выявлена диплопия разной степени тяжести. Определение уровня ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ проводили методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные

значения для базального ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л, св. Т₄ 9–20 пмоль/л, св. Т₃ 2,5–5,5 пмоль/л. Антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) определяли радиорецепторным методом с использованием свиного рТТГ на наборах Brahms (Германия). Референсные диапазоны для АТ-рТТГ: до 1 МЕ/л – отрицательный результат, 1–1,5 МЕ/л – серая зона, более 1,5 МЕ/л – положительный результат. УЗИ щитовидной железы проводили на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 790 датчиком с переменной частотой 7,5–10 МГц с применением цветовой доплерографии.

Всем пациентам выполнено стандартное офтальмологическое обследование. Активность и тяжесть ЭОП оценивали соответственно рекомендациям EUGOGO [4] по шкале клинической активности CAS [5] и классификации NOSPECS [10]. CAS ≥ 3 свидетельствовало об активной стадии заболевания. Тяжесть диплопии оценивалась субъективно по следующей классификации: 0 – отсутствие диплопии; А – диплопия возникает только при взгляде в одну из сторон при крайнем отведении глаз кнаружи, кверху или книзу; В – диплопия присутствует при взгляде во всех направлениях, за исключением взгляда прямо; С – диплопия постоянная, во всех направлениях взгляда [6].

Для оценки состояния мягких тканей орбиты проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на базе отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ Эндокринологический научный центр на аппарате Toshiba One Aquilion (Япония). В исследовании использовались срезы толщиной 0,25 см и с шагом 1 мм. Степень протрузии глазных яблок оценивали в аксиальной проекции по методике, предложенной S.L. Trokel и соавт. [9], в виде расстояния между роговицей и линией, соединяющей лобные отростки скуловых костей (рис. 1).

Определение минимальных и максимальных значений плотности ЭОМ и ретробульбарной клетчатки (РБК) проводили в корональной и аксиальной проекциях, отступив 1–2 мм от контуров мышцы [1]. Размеры ЭОМ определяли в корональной и аксиальной проекциях. Размеры (длина, ширина) и плотность слезной железы оценивали в аксиальной проекции.

Для оценки объема площади, занимаемого ЭОМ, мы использовали расчет мышечного индекса (МИ) по методике L. Barrett [3]. Для обеспечения единых ус-

ловий измерения использовали новую программу, которая позволяет аксиальный срез переформатировать в корональный. Этот переформатированный срез проходил через середину линии, проведенной от заднего полюса глазного яблока до вершины орбиты, получаемой автоматически на рабочей станции томографа. Горизонтальный МИ рассчитывали в процентном выражении в виде суммы ширины латеральной прямой мышцы (ЛПМ) и медиальной прямой мышцы (МПМ), деленной на ширину орбиты в точке, проходящей через середину зрительного нерва (ЗН), по формуле:

$$\text{Горизонтальный МИ} = [(A + B)/C] / 100,$$

где А— диаметр МПМ; В — диаметр ЛПМ; С — ширина орбиты.

Вертикальный МИ рассчитывали аналогичным образом в процентном выражении делением суммы вертикальных размеров верхней прямой мышцы (ВПМ) и нижней прямой мышцы (НПМ) на высоту орбиты в точке, проходящей через середину ЗН, по формуле:

$$\text{Вертикальный МИ} = [(D + E)/F] / 100,$$

где D— диаметр ВПМ; Е— диаметр НПМ; F— высота орбиты (рис. 2).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и приложения Microsoft Excel. Для количественных признаков рассчитывали средние, минимальные и максимальные значения, медианы, стандартные отклонения (полученные результаты представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение), квартили [25, 75]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При обработке данных использовали непараметрические статистические тесты ввиду небольшого объема выборок и характера распределения признаков (большинство имело распределение, отличное от нормального).

При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки значимости межгрупповых различий использовали U -тест Манна—Уитни. Для сравнения зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи признаков проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Среди 85 обследованных пациентов с ЭОП и БГ диплопия выявлена у 33 (38,8%) больных. Согласно рекомендациям EUGOGO мы разделили пациентов с диплопией на 2 группы: в 1-ю группу с активной фазой ЭОП ($CAS \geq 3$) было включено 40 глаз и орбит, во 2-ю группу с неактивной фазой ЭОП ($CAS \leq 3$) — 26 глаз и орбит. В группе пациентов с активной фазой ЭОП продолжительностью до 14 мес преобладали среднетяжелые и тяжелые формы диплопии. У пациентов с неактивной фазой заболевания длительностью до 22 лет чаще всего встречались легкие и среднетяжелые формы диплопии (рис. 3).

Среди пациентов с диплопией в активной фазе ЭОП у 3 больных имелись клинические и томографические признаки оптической нейропатии с угрозой потери зрения (рис. 4).

У пациентов с диплопией в активной фазе со средним баллом по CAS $4,3 \pm 0,9$ имелись более тяжелые формы заболевания по классификации NOSPECS по сравнению со 2-й группой, при этом уровень АТ-рТТГ не различался — $14,2 \pm 13,3$ и $14,1 \pm 11,9$ МЕ/л соответственно ($p = 0,2635$; табл. 1).

По данным МСКТ плотность РБК в активную фазу повышалась в среднем до $-42,2 \pm 9,5$ HU, что соответствовало развитию отека и инфильтрации, в неактивную фазу повышение плотности РБК продолжалось в среднем до $-15 \pm 16,7$ HU и выше, что свидетельствовало о наличии фиброзных изменений.

В активную фазу плотность ЭОМ составила от -28 до $+65$ HU, что свидетельствовало о развитии отека и инфильтрации (минимальная плотность НПМ 6 HU $[-4,5; +12,5]$, ЛПМ 9 HU $[3,5; 14,5]$). В неактив-

Таблица 1. Клинико-лабораторные параметры у пациентов с диплопией в разные фазы заболевания ($M \pm SD$)

Параметр	Активная фаза ($n = 40$)	Неактивная фаза ($n = 26$)	p
CAS	$4,3 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,9$	0,0003
NOSPECS	$1,1 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,4$	0,0372
ТТГ, мЕд/л	$1,5 \pm 1,9$	$0,9 \pm 1,1$	0,0678
св. Т ₄ , пмоль/л	$11,9 \pm 4,6$	$15,7 \pm 5,5$	0,4725
св. Т ₃ , пмоль/л	$4,6 \pm 1,2$	$6,4 \pm 3,8$	0,0024
АТ-рТТГ, МЕ/л	$14,2 \pm 13,3$	$14,1 \pm 11,9$	0,2635

Примечание. Здесь и в табл.2 для вычисления достоверности различий (p) использовали тест Манна—Уитни.

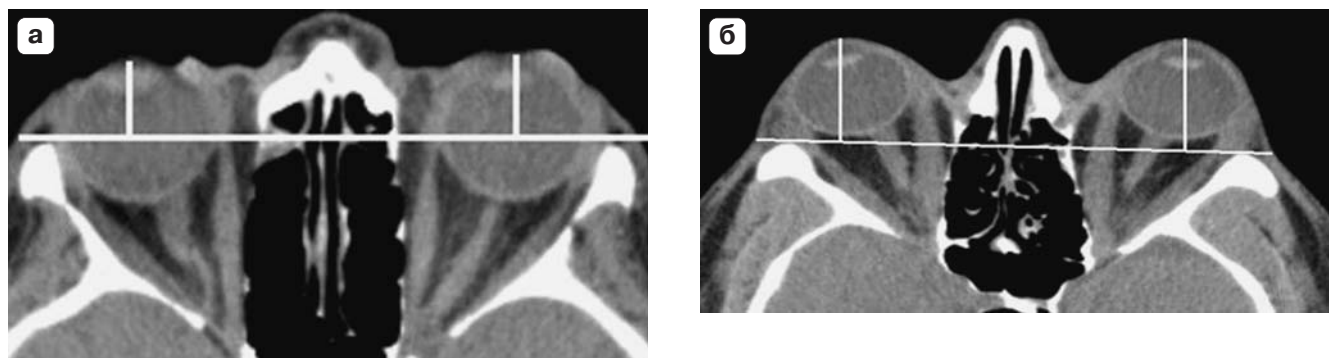


Рис. 1. Измерение степени протрузии глазных яблок (аксиальная проекция) в норме (а) и при ЭОП (б).

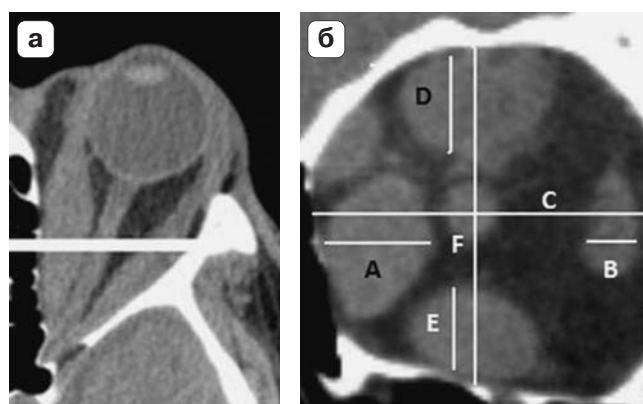


Рис. 2. Методика расчета мышечного индекса: аксиальная проекция (а), переформатированный корональный срез (б).

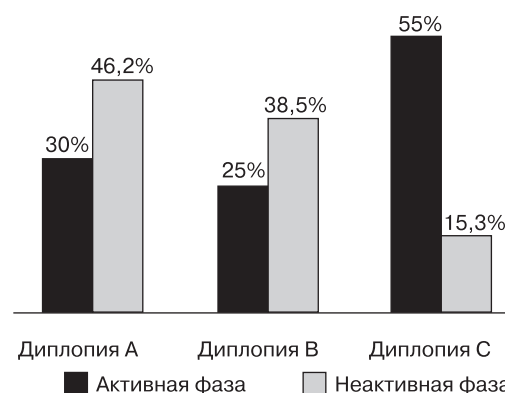


Рис. 3. Частота диплопии в активную и неактивную фазу ЭОП.



Рис. 4. Компрессия зрительного нерва (белые стрелки) и пролапс жировой клетчатки (черная стрелка, а) слева у пациентки (б) с тяжелой формой ЭОП, осложнившейся оптической нейропатией.

ную фазу заболевания наблюдалось повышение плотности ЭОМ до +96 НУ (максимальная плотность НПМ 40 НУ [32;49], ЛПМ 63,5 НУ [55;80]). При этом у части больных наблюдалось снижение плотности ЭОМ до -40 НУ (табл. 2), что связано с разрастанием жировой ткани между мышечными волокнами (жировая трансформация мышц).

В активную фазу величина МИ, размер НПМ и ширина слезной железы (СЖ) достоверно превы-

шали аналогичные показатели в неактивную фазу. Плотность СЖ у больных 1-й группы с развитием отека достоверно понижалась в среднем до $+8 \pm 13,4$ НУ ($p = 0,0144$).

В группе пациентов с диплопией в активную фазу тяжесть диплопии коррелировала с величиной МИ ($p = 0,0320$, $r = 0,294589$) (рис. 5). В неактивную фазу подобной корреляции не обнаружено ($p = 0,6090$, $r = -0,105215$).

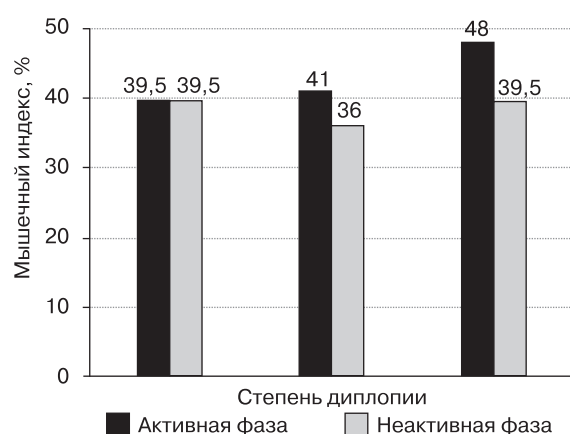


Рис. 5. Зависимость тяжести диплопии от величины мышечного индекса в разные фазы ЭОП (приведены медианы значений).

В активную фазу ЭОП с увеличением тяжести диплопии отмечалось достоверное повышение плотности РБК ($p = 0,0335$, $r = 0,336906$) (рис. 6).

В неактивную фазу ЭОП развитие фиброзных изменений РБК и ЭОМ не коррелировало с тяжестью диплопии ($p > 0,05$, $r = 0,189178$ для РБК, $p > 0,05$, $r = 0,54790$ для ЭОМ) (рис. 7).

Асимметричное расширение ЭОМ оказалось хорошим прогностическим признаком в развитии диплопии независимо от фазы заболевания (критерий Вилкоксона в активную фазу $p = 0,000001$, в неактивную — $p = 0,000438$).

По данным литературы, у больных ЭОП диплопия встречается в 40% случаев [7, 8]. Распространенность диплопии в ходе нашего исследования сопоставима — 38,8% случаев. В офтальмологической

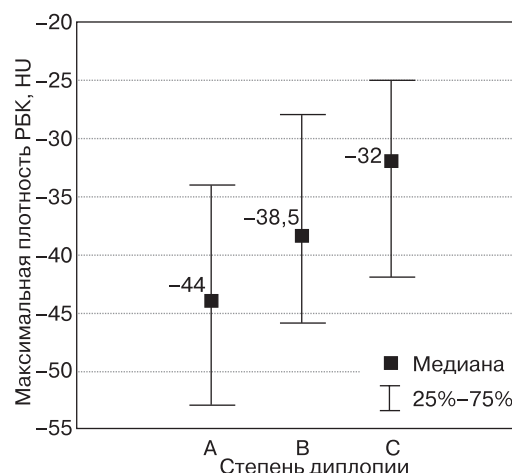


Рис. 6. Зависимость тяжести диплопии от максимальной плотности РБК в активную фазу ЭОП.

практике широко используется оценка диплопии с использованием оптических призм Френеля. Эта классификация отличается точностью измерений, однако требует наличия необходимой аппаратуры и соответствующей квалификации специалиста. Мы использовали методику N.E. Nagy и соавт. [6], основанную на клинической субъективной оценке этого симптома. Она удобна и проста в использовании, особенно в практике эндокринолога. В литературе представлены единичные работы по изучению патоморфологического субстрата диплопии у пациентов с ЭОП [6, 11], преимущественно касающиеся применения МРТ орбит. Для визуализации тканей орбиты мы использовали МСКТ ввиду большей доступности и скорости исследования. Данный метод позволяет проводить денситометрию и морфометрию ее содер-

Таблица 2. Компьютерно-томографические параметры орбит у пациентов с диплопией в разные фазы заболевания ($M \pm SD$ и Me [25; 75])

Параметр	Активная фаза ($n = 40$)	Неактивная фаза ($n = 26$)	p
Плотность РБК максимальная, HU	$-42,2 \pm 9,5$	$-15,6 \pm 16,7$	0,0000
Мышечный индекс, %	$45,3 \pm 9,1$	$39,0 \pm 7,7$	0,0053
Ширина НПМ, см	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	0,0118
Минимальная плотность НПМ, HU	6,0 [-4,5;12,5]	-20,5 [-35;-3]	0,0000
Максимальная плотность НПМ, HU	44 [38,5;50]	28,5 [22;37]	0,0000
Ширина ЛПМ, см	$0,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	0,4047
Минимальная плотность ЛПМ, HU	9,0 [3,5;14,5]	1,0 [-8;10]	0,0107
Максимальная плотность ЛПМ, HU	43,5 [37;51]	63,5 [55;80]	0,0000
Ширина СЖ, см	$0,7 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	0,0309
Минимальная плотность СЖ, HU	10 [3;17]	16,0 [9;22]	0,0144
Максимальная плотность СЖ, HU	57,5 [50;67]	63,5 [52;73]	0,2703
Экзофтальм по Гертелю, мм	$20,7 \pm 3,1$	$19,8 \pm 3,5$	0,3053
Протрузия по данным КТ, мм	$23,6 \pm 2,4$	$22,8 \pm 3,2$	0,5770

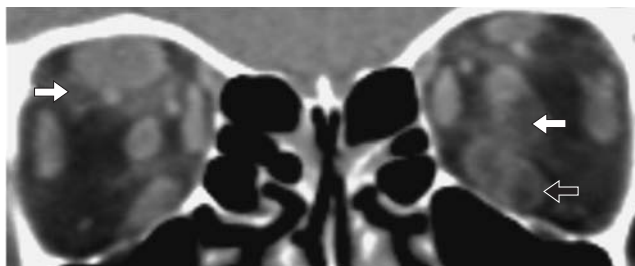


Рис. 7. Фиброзные изменения РБК (белые стрелки) и снижение плотности НПМ слева (черная стрелка) у пациента с неактивной фазой ЭОП (корональная проекция).

жимого [2]. Для более точного измерения МИ и сопоставления результатов исследования мы использовали новую программу, позволяющую измерять размеры мышц на одном и том же уровне в разных проекциях. В ходе нашей работы мы проанализировали взаимосвязь между диплопией и основными томографическими параметрами орбит (плотность РБК и ЭОМ, величина МИ), что чрезвычайно важно в выяснении патоморфологических особенностей диплопии в разные фазы заболевания. Тяжесть диплопии оказалась достоверно выше в активную фазу заболевания и зависела от величины МИ, линейных размеров мышц, плотности РБК. Это обусловлено тем, что воспалительный отек мышц и РБК в активную фазу ЭОП приводит к ограничению подвижности ЭОМ в большинстве направлений взгляда, но, так как отсутствует фиброз, выраженного страбизма не наблюдается. В неактивную фазу заболевания тяжесть диплопии не коррелировала с МИ и линейными размерами мышц, но диплопия сопровождалась повышением плотности ЭОМ. Развитие фиброзных изменений преимущественно в одной или двух мышцах приводит к выраженному страбизму и ограничению подвижности ЭОМ преимущественно в одном направлении взгляда. От правильного понимания причин косоглазия зависит тактика лечения данного симптома. В активную фазу заболевания проведение глюкокортикоидной терапии позволяет уменьшить отек и за счет увеличения объема движений ЭОМ уменьшить или устранить диплопию. В неактивную фазу заболевания диплопия может быть устранена только хирургически. Таким образом, МСКТ обеспечивает визуализацию тканей орбиты, возможность рассчитать их размеры и плотность и создает объемную реконструкцию органа, что позволяет выявить патологические изменения в ретробульбарных тканях, оценить активность ЭОП и определить тактику лечения диплопии.

Выводы

1. Распространенность диплопии у пациентов с ЭОП и БГ составляет 38,8%.
2. Диплопия может наблюдаться как в активную, так и в неактивную фазу ЭОП.
3. В активную фазу диплопия обусловлена увеличением объема ЭОМ за счет отека без признаков фиброза мышц и РБК. В неактивную фазу диплопия сопровождается повышением плотности РБК и ЭОМ и не коррелирует с объемом ЭОМ и развитием их жировой трансформации.
4. Тяжесть диплопии коррелирует с величиной МИ ($p = 0,0320$, $r = 0,294589$) и повышением плотности РБК ($p = 0,0335$, $r = 0,336906$). Развитие фиброзных изменений РБК и ЭОМ не коррелировало с тяжестью диплопии ($p > 0,05$, $r = 0,189178$ для РБК, $p > 0,05$, $r = 0,54790$ для ЭОМ).

Список литературы

1. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. КТ-признаки изменений экстраокулярных мышц при эндокринной офтальмопатии. Вестн. офтальмол. 2006; 6: 17–19.
2. Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В. и др. Клинико-рентгенологические взаимоотношения при эндокринной офтальмопатии. Клин. экспер. тиреолог. 2009; 1: 53–57.
3. Barrett L., Glatt H.J., Burde R.M. et al. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. Radiology 1988. 167(2). 503–507.
4. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur. J. Endocrinol. 2008; 158 (3): 273–285.
5. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M. et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br. J. Ophthalmol. 1989; 73 (8): 639–644.
6. Nagy E.V., Toth J., Kaldi I. et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. Eur. J. Endocrinol. 2000; 142: 591–597.
7. Richter D.F., Stoff A., Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy by intraorbital fat removal (Olivari technique): experience and progression after more than 3000 operations over 20 years. Plast. Reconstr. Surg. 2007; 120(1): 109–123.
8. Schotthoefer E.O., Wallace D.K. Strabismus associated with thyroid eye disease. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007; 18: 361–365.
9. Trokel S.L., Hilal S.K. Submillimeter resolution CT scanning of orbital diseases. Ophthalmol. 1980; 87(5): 412–417.
10. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Am. J. Ophthalmol. 1977; 83(5): 725–727.
11. Ukkola-Pons E., Benjoar M., Herdan M.L. et al. Muscular and fat inflammation: relationship with clinical diplopia in Graves' Ophthalmopathy. RNSA. Chicago. 2010. 28 november - 3 december.