

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

Е.В. Богомазова, Т.В. Мохорт

*Республиканская больница медицинской реабилитации “Городище”;
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

В статье представлены результаты оценки эффективности различных схем глюкокортикоидной патогенетической терапии аутоиммунной офтальмопатии. Исследование динамики клинических показателей, включающих субъективные и объективные признаки, экзофтальма, динамики уровней растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1, осуществляли до начала лечения и в конце исследования (через 6 мес после полного завершения курса патогенетической терапии).

Проведенное исследование показало наибольшую эффективность комбинации пульс-терапии глюкокортикоидами и средне-объемного плазмафереза, отсутствие преимуществ использованных схем лечения для уменьшения экзофтальма. Отмечены преимущества использования комбинированной терапии по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами при оценке субъективных признаков.

Efficacy of Puls-therapy with Glucocorticoids in Patients with Autoimmune Ophtalmopatay

E.V. Bogomazova, T.V. Mohort

State University of Belarus, Minsk

The article presents the results of estimation efficiency of various schemes pathogenetic glucocorticoids treatment of autoimmune ophthalmopathy.

Research of clinical parameters dynamics including subjective and objective attributes, proptosis, dynamics of the soluble form of intercellular molecule adhesion-1 levels was made before treatment and at the end of research (in 6 month follow up after complete course of pathogenetic treatment).

The study has demonstrated that combination of glucocorticoids pulse-therapy and mean volume plasmapheresis is the most effective pathogenetic method of autoimmune ophthalmopathy treatment; absence of advantages of the used schemes of treatment for reduction proptosis. Advantages of use of the combined therapy are marked in comparison with monotherapy by glucocorticoids at estimation of subjective attributes.

Введение

По многочисленным данным литературы, существует много различных схем лечения аутоиммунной офтальмопатии (АИО), включающих в себя как патогенетическое лечение, так и симптоматическое лечение [4, 5, 8, 11, 14–16].

Выбор схемы лечения больных с АИО зависит от ряда факторов, таких, как нарушение функциональной активности щитовидной железы, тяжести АИО и выраженности симптомов воспаления, сочетание АИО с другой аутоиммунной патологией. В настоящее время нет единой схемы лечения АИО, оптимальной для всех случаев заболевания. Каждый пациент требу-

ет индивидуального подхода, оценки субъективных и объективных показателей. Однако основные принципы лечения АИО следующие. В случае нарушения тиреоидной функции необходимо, прежде всего, достичь эутиреоидного состояния [14], а наличие таких состояний, как прогрессирующий экзофтальм с симптомами воспаления, выраженный периорбитальный отек в сочетании с хемозом, сосудистым застоем, ретракцией век и экзофтальмом, вновь возникающая офтальмоплегия, умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва являются показаниями к проведению патогенетического лечения глюкокортикоидами и/или лучевой терапии [5, 9].

Таким образом, целью нашей работы было оценить эффективность различных схем глюкокортикоидной патогенетической терапии АИО, используемых в практической эндокринологии. Мы проследили динамику уменьшения клинических показателей, включающих субъективные и объективные признаки, сделали акцент на экзофтальм как на один из наиболее часто встречающихся клинических показателей АИО, а также на динамику уровней растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1, которые по ряду данных являются иммунологическим маркером активности АИО [6, 7, 10, 12, 13].

Материал и методы

Нами обследована группа пациентов ($n = 82$) с клиническими признаками аутоиммунной офтальмопатии различной степени выраженности. Среди пациентов большинство составили лица женского пола — 65 человек (79,27%), лиц мужского пола было 17 человек (20,73%). Средний возраст на момент обследования составил $40,79 \pm 1,1$ года (16–65 лет). Аутоиммунная офтальмопатия в группе обследуемых ассоциирована с диффузным токсическим зобом у 70 пациентов (85,37%), с аутоиммунным тиреоидитом у 9 пациентов (10,97%), послеоперационным гипотиреозом у 1 (1,22%) и как самостоятельное заболевание у 2 пациентов (2,44%). Диагноз АИО формулировался по классификации NOSPECS и был основан на характерных жалобах различной степени выраженности, объективном осмотре, данных осмотра офтальмолога, компьютерной томографии орбит. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек: 11 мужчин и 19 женщин в возрасте 20–57 лет (средний возраст — $34,82 \pm 2,25$ года).

Всем пациентам с АИО проводили комплексное обследование, включавшее опрос, анамнез заболевания, объективный осмотр, осмотр окулиста с проведением экзофтальмометрии, определение тиреоидного статуса, уровней растворимой формы межклеточной молекулы адгезии (sICAM-1), а также выполнялась коррекция тиреоидного статуса.

Уровни растворимой формы межклеточной молекулы адгезии 1 (sICAM-1) определяли с использованием коммерческих наборов Human sICAM ELISA, BMS 201 фирмы Bender MedSystems для количественного определения sICAM-1 в сыворотке крови.

С целью оценки эффективности различных схем лечения АИО были выделены 3 группы пациентов в зависимости от схемы получаемого лечения: 1-я — пациенты ($n = 22$), которые получали лечение глюкокортикоидами (ГК) в дозе 1 мг/кг по альтернирующей схеме с постепенным уменьшением дозы в те-

чение 16–24 нед (ГК); 2-я — пациенты ($n = 43$), получавшие патогенетическое лечение ГК 1 мг/кг по альтернирующей схеме с постепенным уменьшением дозы в течение 16–24 нед в комбинации с 3-я сеансами среднеобъемного плазмафереза (ГК + Пл); 3-я — пациенты ($n = 17$), получавшие пульс-терапию ГК в комбинации с 3 сеансами среднеобъемного плазмафереза (Пульс + Пл).

Нами использовалась методика пульс-терапии, предложенная А.Ф. Бровкиной [1–3], которая состояла в следующем. Внутривенное капельное введение 1000 мг метилпреднизолона на 250 мл 0,9%-го физиологического раствора 3 дня подряд с последующим введением по схеме: 1-я и 2-я нед по 500 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед, 3-я и 4-я нед по 250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед, 5-я и 6-я нед по 125 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед, с последующим переходом на пероральный прием метилпреднизолона 1 мг/кг веса через день с постепенным уменьшением дозы под контролем эндокринолога.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), минимального (min) и максимального (max) значения, так как выборки подчинялись законам нормального распределения. Также нами оценивался такой показатель, как дельта (Δ) — разница между величинами исходно и в конце исследования. Значимость различий оценивали по критерию t Стьюдента и U -тесту Манна — Уитни. Для сравнения между собой долей признаков использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости основных субъективных и объективных клинических проявлений АИО на момент первичного осмотра (осмотр 1), через 2 нед от момента первичного осмотра (осмотр 2) и в конце исследования, через 6 мес после полного завершения курса патогенетической терапии (осмотр 3). В табл. 1 представлена суммарная оценка частоты встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов с АИО в группах в зависимости от схемы лечения.

Субъективные признаки: ощущение “песка” в глазах, слезотечение, светобоязнь, отечность век, ощущение напряжения в глазницах, боли в глазах, диплопия, снижение остроты зрения. Объективные признаки: отсутствие смыкания век, инъектированность конъюнктивы, хемоз, экзофтальм, симптом Кохера, ретракция верхнего века, ограничение дви-

Таблица 1. Суммарная оценка субъективных и объективных показателей у пациентов в зависимости от схемы лечения

Время исследования	Субъективные показатели	Объективные показатели
ГК, %		
Осмотр 1 (n = 22)	54,54	28,03
Осмотр 2 (n = 21)	38,09	25,79
Осмотр 3 (n = 20)	31,88	20,42
ГК + Пл, %		
Осмотр 1 (n = 43)	55,23	30,43
Осмотр 2 (n = 43)	40,99	26,36
Осмотр 3 (n = 39)	29,16	19,44
Пульс + Пл, %		
Осмотр 1 (n = 17)	77,94	50,98
Осмотр 2 (n = 16)	54,69	47,59
Осмотр 3 (n = 16)	39,06	33,86

жения глазных яблок вверх, кнаружи, кнутри, вниз, нарушение конвергенции, косоглазие. Основываясь на предположении, что каждый из признаков встречается у каждого пациента обследуемой группы, условно за 100% мы приняли количество для субъективных признаков, равное произведению **n** (число пациентов в группе) на 8 (количество показателей субъективных признаков), для объективных — произведение **n** (число пациентов в группе) на 12 (количество показателей объективных признаков).

Таким образом, формула для суммарной оценки — субъективных признаков: $x(\%) = 100y/8n$;

— объективных признаков: $x(\%) = 100y/12n$,

где **x** — суммарный процент встречаемости признака; **y** — частота встречаемости данных признаков в группе; **n** — число пациентов в группе.

Из табл. 1 видно, что процент встречаемости субъективных и объективных признаков в группах ГК и ГК + Пл находится практически в одинаковых соотношениях и между ними не выявлено статистически значимых различий. В группе Пульс + Пл процент встречаемости как субъективных, так и объективных признаков выше, однако, в силу того что первоначально состав данной группы отличался по тяжести от других групп, сравнения мы не проводили. При сравнении частоты встречаемости субъективных признаков с частотой встречаемости объективных признаков в группах выявлено, что в группах ГК и ГК + Пл частота встречаемости субъективных признаков достоверно выше частоты встречаемости объективных признаков на момент осмотров 1, 2 и 3. Аналогичная тенденция для группы Пульс + Пл наблюдалась только на момент осмотра 1. При осмотрах

Таблица 2. Суммарная оценка разницы частоты встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов в зависимости от схемы лечения

Временной интервал исследования	Субъективные показатели	Объективные показатели
ГК, %, n = 21		
Δ 1–2 (n = 21)	19,05	3,57
Δ 1–3 (n = 20)	26,79	9,52
Δ 2–3 (n = 20)	7,74	5,95
ГК + Пл, %, n = 39		
Δ 1–2 (n = 43)	15,7	4,49
Δ 1–3 (n = 39)	31,73	14,1
Δ 2–3 (n = 39)	16,02	9,62
Пульс + Пл, %, n = 16		
Δ 1–2 (n = 16)	28,13	6,77
Δ 1–3 (n = 16)	43,75	20,31
Δ 2–3 (n = 16)	15,63	13,54

2 и 3 в группе Пульс + Пл достоверных различий между частотой встречаемости субъективных и объективных признаков не выявлено.

Учитывая различную частоту встречаемости признаков в группе Пульс + Пл по сравнению с группами ГК и ГК + Пл на момент первичного осмотра, в данном случае большей информативностью обладает степень снижения выраженности признака или разница между частотой встречаемости признаков.

На следующем этапе мы проанализировали разницу между частотой встречаемости субъективных и объективных показателей в группах на момент осмотров 1 и 2 (Δ 1–2), осмотров 1 и 3 (Δ 1–3) и осмотров 2 и осмотра 3 (Δ 2–3). В табл. 2 представлена суммарная оценка разницы частоты встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов с АИО в зависимости от схемы лечения.

Анализ данных, представленных в табл. 2, показал, что для Δ 1–2 степень уменьшения частоты субъективных признаков в группе Пульс + Пл выше по сравнению с группой ГКм + мПл ($p < 0,01$; $\chi^2 = 9,0$). Анализ данных для Δ 1–3 показал, что степень уменьшения частоты субъективных признаков в группе Пульс + Пл выше по сравнению с группой ГК ($p < 0,01$; $\chi^2 = 9,3$) и ГК + Пл ($p < 0,01$; $\chi^2 = 5,7$). Аналогичная тенденция наблюдается и для объективных признаков по сравнению с группой ГК ($p < 0,01$; $\chi^2 = 10,4$), ГК + Пл ($p < 0,05$; $\chi^2 = 3,9$). Анализ данных для Δ 2–3 выявил, что также в группе Пульс + Пл степень уменьшения частоты субъективных признаков выше по сравнению с группой ГК ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,6$). Для объективных признаков эта тенденция выявлена только по сравнению с группой

Таблица 3. Динамика величины экзофтальма у пациентов с АИО в начале и в конце исследования в зависимости от схем лечения

Экзофтальм, мм	Исследуемые группы			Контроль
	ГК	ГК + Пл	Пульс + Пл	
	Экзофтальм ОД исходно, мм			
n	12	29	8	25
M ± σ	20,46 ± 2,56*	18,67 ± 2,95*	23,13 ± 3,27*	14,72 ± 1,41
Min-max	16,0–25,0	14,0–24,0	18,0–29,0	13,0–17,0
	Экзофтальмом ОД в конце исследования, мм			
n	8	25	7	25
M ± σ	19,94 ± 2,49*	18,22 ± 2,71*^	22,5 ± 3,03*	14,72 ± 1,41
Min-max	16,0–24,0	14,5–23,0	18,0–26,5	13,0–17,0
Δ (M ± ?)	0,79 ± 1,15	0,56 ± 1,19	0,75 ± 1,69	
Min-max	(-1; 2,5)	(-1; 3,5)	(-1,5; 3,0)	—
	Экзофтальмом OS исходно, мм			
n	12	29	8	25
M ± σ	21,62 ± 2,68*	19,69 ± 2,45*	22,3 ± 3,25*	14,5 ± 1,41
Min-max	18,0–26,5	14,5–23,5	17,0–28,5	13,0–18,0
	Экзофтальм OS в конце исследования, мм			
n	8	25	7	25
M ± σ	21,44 ± 2,79*	19,10 ± 2,44*^	22,00 ± 2,75*	14,50 ± 1,41
Min-max	18,0–26,5	14,5–23,5	18,0–26,0	13,0–18,0
Δ (M ± σ)	1,07 ± 1,17	0,74 ± 1,6	0,58 ± 1,39	
Min-max	(0; 3,5)	(-2; 4,0)	(-1,0; 2,5)	—

Примечание. *p < 0,00001 vs контроль; ^p < 0,05 vs эта же группа до лечения.

ГК (p < 0,01; $\chi^2 = 7,5$). Также определена большая степень снижения субъективных признаков в группе ГК + Пл по сравнению с группой ГК (p < 0,05; $\chi^2 = 6,6$).

При сравнении степени снижения субъективных признаков со степенью снижения объективных признаков в группах выявлено, что практически во всех группах (за исключением группы ГК для Δ 2–3) степень снижения субъективных признаков достоверно выше степени снижения объективных признаков.

Таким образом, исходя из представленных данных выявлено, что степень снижения частоты субъективных признаков на момент осмотров 2 и 3 в группе ГК + Пл выше по сравнению с группой ГК. В группе Пулс + Пл разница частоты встречаемости большинства субъективных и части объективных признаков достоверно выше по сравнению с другими группами, что свидетельствует о большей эффективности лечения в данной группе. Также выявлено, что степень снижения субъективных признаков выше степени снижения объективных признаков во всех группах. При этом необходимо было оценить динамику величины экзофтальма как одного из объективных проявлений АИО у пациентов в конце ис-

следования в зависимости от схемы патогенетической терапии АИО (табл. 3).

Как видно из табл. 3, величина экзофтальма как исходно, так и в конце исследования во всех группах была статистически достоверно выше величины экзофтальма в контрольной группе (p < 0,00001). К концу исследования средние значения величины экзофтальма во всех группах незначительно уменьшились, однако статистическая достоверность выявлена только в группе ГК + Пл, где величина экзофтальма (M ± σ) для обоих глаз к концу исследования стала ниже по сравнению с исходной (p < 0,05). При сравнительном анализе Δ (разница между величинами экзофтальма исходно и в конце исследования) нами не было выявлено различий между группами как для правого глаза, так и для левого.

Таким образом, не отмечено значимых преимуществ какой-либо схемы лечения для уменьшения экзофтальма при АИО. Также из полученных данных видно, что величина экзофтальма уменьшается очень незначительно в результате патогенетического лечения АИО, что свидетельствует о необходимости ориентироваться на другие показатели для оценки эффективности лечения.

Таблица 4. Динамика уровней sICAM-1 у пациентов с АИО в зависимости от схем лечения

sICAM-1, нг/мл	Исследуемые группы			Контроль
	ГК	ГК + Пл	Пульс + Пл	
	Исходно			
n	14	26	14	30
M ± σ	90,34 ± 29,53**	81,82 ± 33,3 **	93,03 ± 33,32**	48,13 ± 12,61
Min-max	45,81–149,20	50,0–213,6	61,2–179,5	30,2–84,0
	В конце исследования			
n	13	25	11	30
M ± σ	64,27 ± 29,87*^	56,16 ± 10,99*^^	50,82 ± 13,77^^	48,13 ± 12,61
Min-max	22,7–146,9	38,9–76,1	27,8–73,2	30,2–84,0

Примечания. *p < 0,05 vs контроль; **p < 0,00001 vs контроль; ^p < 0,05 vs эта же группа до лечения; ^^p < 0,001 vs эта же группа до лечения.

Таблица 5. Сравнительный анализ Δ sICAM-1 уровней (sICAM-1 в начале исследования – sICAM-1 в конце исследования) у пациентов с АИО в зависимости от схем лечения

Δ sICAM-1, нг/мл	Исследуемые группы		
	ГК (N = 13)	ГК + Пл (N = 25)	Пульс + Пл (N = 11)
M ± σ	29,82 ± 26,77*	25,86 ± 23,16**	47,99 ± 28,19
Min-max	-3,66; 88,98	-8,99; 137,49	12,27; 115,96

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01 vs группа Пульс + Пл.

На следующем этапе мы проанализировали снижение уровней sICAM-1 у пациентов в зависимости от используемых схем лечения АИО. В табл. 4 приведены уровни sICAM-1 и разница уровней sICAM-1 (табл. 5) в начале и в конце исследования у пациентов, получавших различные схемы патогенетического лечения АИО.

Сравнительный анализ данных, представленных в табл. 4, показал, что средние уровни sICAM-1 на момент первичного осмотра во всех группах были выше средних уровней sICAM-1 в контрольной группе (p < 0,00001). Достоверных различий в уровнях sICAM-1 между группами выявлено не было.

В конце исследования уровни sICAM-1 (M ± σ) достоверно снизились по сравнению с этой же группой до лечения. Однако нами также не было найдено достоверных различий между группами в конце исследования, но наблюдалась тенденция к более низким средним уровням sICAM-1 в группе Пульс + Пл по сравнению с группой ГК (p = 0,16 для группы Пульс + Пл).

Результаты, представленные в табл. 5, демонстрируют, что в двух группах ГК и ГК + Пл уровни Δ sICAM-1 (M ± σ) находятся практически в одинаковых соотношениях и составляют 29,82 ± 26,77 нг/мл и 25,86 ± 23,16 нг/мл соответственно. Статистически значимых различий между группами нами не было выявлено. Однако в группе Пульс +

+ Пл уровень Δ sICAM-1 достоверно выше по сравнению с другими группами и составляет 47,98 ± 28,19 нг/мл (p = 0,004 для группы ГК + Пл и p = 0,026 для группы ГК). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном влиянии на степень снижения уровней sICAM-1 пульс-терапии глюкокортикоидами в комбинации со среднеобъемным плазмаферезом по сравнению с другими схемами лечения. Резюмируя все вышеизложенное, можно сделать следующие выводы.

1. Максимальное снижение выраженности субъективных и объективных признаков АИО, а также уровней sICAM-1 было отмечено в группе больных, получавших комбинированную пульс-терапию глюкокортикоидами в сочетании со среднеобъемным плазмаферезом.

2. При сравнении эффективности различных методов патогенетического лечения АИО по субъективным оценочным признакам отмечены преимущества использования комбинированной терапии по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами.

3. При оценке степени снижения экзофтальма не было выявлено преимуществ какой-либо из использованных схем лечения для уменьшения экзофтальма при АИО. Отмечено, что величина экзофтальма в результате патогенетического лечения АИО уменьшается незначительно, поэтому для оценки эффективности лечения следует ориентиро-

ваться на другие показатели, характеризующие активность патологического процесса.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Кортикостероидная терапия в лечении эндокринных офтальмопатий // Белорус. офтальмол. журн. 2002. № 1. С. 38–41.
2. Бровкина А.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2003. № 5. С. 52–54.
3. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 176 с.
4. Бурса Т.Р. Эндокринная офтальмопатия // Пробл. эндокринол. 1998. Т. 44, № 5. С. 47–54.
5. Родионова Т.И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии // Пробл. эндокринол. 1997. № 6. С. 46–50.
6. Родионова Т.И. Ранняя диагностика, критерии выбора тактики лечения, прогноз течения аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: М., 1998. 34 с.
7. Родионова Т.И. Роль растворимой формы межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 в ранней диагностике и оценке эффективности терапии аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринол. 1998. Т. 44. № 3. С. 16–19.
8. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives // Endocrine Rev. 2000. V. 21. N 2. P. 168–199.
9. Devron H.C. The ophthalmopathy of Graves disease // Med. Clin. N. Am. 1991. V. 75. N 2. P. 97–119.
10. Heufelder A.E., Bahn R.S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in sera of patients with Graves' ophthalmopathy and thyroid diseases // Clin. Exp. Immunol. 1993. V. 92. N 2. P. 296–302.
11. Barbesino G. et. al. Intravenous glucocorticoids are better tolerated and more effective than oral glucocorticoids in adjunct to orbital radiotherapy in severe Graves' ophthalmopathy: a prospective single-blind randomized study / 5th Eur. Congr. of Endocrinology. Turin, 2001. P. O-014.
12. Bellis A. et. al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. N 4. P. 1222–1225.
13. Kulig G. et. al. Usefulness of soluble ICAM-1 measurements for the evaluation of the disease activity and efficiency of therapy in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy // Pol. Arch. Med. Wewn. 2002. V. 108. N 6. P. 1161–1169.
14. Wiersinga W.M., Prummel M.F. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2000. V. 29. N 2. P. 297–319.
15. Wiersinga W.M. Graves' ophthalmopathy // Thyroid Int. 1997. V. 3. P. 3–15.
16. Wiersinga W.M., Prummel M.F. Graves' ophthalmopathy: a rational approach treatment // Clinical case studies in endocrinology: 10th EFES Postgraduate clinical endocrinology course, Riga, 29–31 May 2003. Riga, 2003. P. 19–25.