

ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

О.И. Виноградская¹, П.А. Кочетков², Д.В. Липатов³, В.В. Фадеев¹

¹ Кафедра эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

² Кафедра болезней уха, горла и носа 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий – профессор, доктор мед. наук А.С. Лопатин)

³ ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ” (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Н.Б. Гусина – канд. биол. наук, заведующая клинико-диагностической генетической лабораторией ГУ РНПЦ О.И. Виноградская – аспирантка кафедры эндокринологии 1-МГМУ им. И.М. Сеченова; П.А. Кочетков – канд. мед. наук, заведующий отделением эндоскопической микрохирургии верхних дыхательных путей клиники болезней уха, горла, носа УКБ 1-МГМУ им. И.М. Сеченова; Д.В. Липатов – доктор мед. наук, заведующий отделением офтальмологии ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; В.В. Фадеев – доктор мед. наук, замдиректора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, профессор кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

Лечение эндокринной офтальмопатии представляет собой непростую задачу, для решения которой необходимо объединение усилий врачей различных специальностей. Согласно последнему консенсусу EUGOGO (Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса) терапией выбора при лечении эндокринной офтальмопатии является пульс-терапия глюкокортикоидами. Но до настоящего времени преимуществ использования какой-либо схемы пульс-терапии не установлено. В ходе работы предстояло оценить эффективность двух различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при эндокринной офтальмопатии. Включенные в исследование пациенты с эндокринной офтальмопатией (30 человек) разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (14 человек) получали пульс-терапию глюкокортикоидами в ежедневном режиме в течение 5 дней; пациенты 2-й группы (16 человек) – в еженедельном режиме в течение 5 нед. Суммарная доза введенного препарата составила 5 г. Офтальмологический осмотр проводился до лечения, через 1 и 12 нед после окончания терапии. К концу наблюдения в 1-й группе острота зрения оказалась статистически значимо выше, чем во 2-й группе. Уменьшение выраженности экзофтальма, положительная динамика по шкале CAS, незначительное снижение степени диплопии были получены в обеих группах, однако межгрупповой разницы выявлено не было. Следует отметить, что оба режима пульс-терапии глюкокортикоидами в равной степени эффективны в отношении экзофтальма, изменений мягких тканей орбиты; пульс-терапия в ежедневном режиме привела к улучшению остроты зрения. Таким образом, при активной стадии эндокринной офтальмопатии в сочетании со снижением остроты зрения, терапией выбора является ежедневный режим введения глюкокортикоидов. Однако, несмотря на уменьшение степени выраженности, косоглазие, диплопия, экзофтальм приводят к снижению качества жизни, нарушают привычный уклад. В таких случаях проводится хирургическое лечение. После окончания нашего исследования 2 пациентам (3 орбиты) была проведена костная декомпрессия орбит с положительным эффектом. В дальнейшем планируется хирургическое вмешательство на глазодвигательных мышцах для коррекции диплопии.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, пульс-терапия глюкокортикоидами, декомпрессия орбиты.

Graves' ophthalmopathy: interdisciplinary approach

O.I. Vinogradskaya¹, P.A. Kochetkov², D.V. Lipatov³, V.V. Fadeyev¹

¹Department of Endocrinology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)

²Department of Ear, Throat and Nose Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)

³National Research center of Endocrinology

Graves' ophthalmopathy constitutes a major therapeutic challenge, so specialists of various disciplines have to combine their forces. According to the last consensus of EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy) the treatment of choice for Graves' ophthalmopathy is pulses of glucocorticoid (GC). Evidence for the superiority of any of the different intravenous (iv) glucocorticoid schedules is lacking. Objective: to evaluate the efficacy of two different methylprednisolone pulse therapy schedules in Graves' ophthalmopathy.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”. E-mail: walfad@mail.ru

Materials and Methods: 30 Graves' patients with Graves' ophthalmopathy were subcategorized into two groups: Group A subjects (n = 14) were given iv glucocorticoid daily for 5 days (total 5 g) and Group B patients (n = 16) were given iv glucocorticoid weekly for 5 weeks (total 5 g). All patients were examined by the ophthalmologist before and in 1 and 12 weeks after the treatment. Results: We found that in group A visual acuity was significantly higher than in group B at 12 weeks. By 12 week proptosis, diplopia had improved as well as CAS had fallen in two groups but there were no significant differences between the two groups. Conclusion: Both schedules are effective on proptosis, soft tissue swelling. Daily pulse therapy appeared to be more effective on visual acuity. Thereby in case of active Graves' ophthalmopathy associated with impairment of visual acuity, daily pulse therapy is a treatment of choice. But, in spite of improvement, strabismus, diplopia, proptosis have a marked negative effect on quality of life, disturb a lifestyle. In these cases surgery should be considered. After end of our research two patients (3 orbits) had bone decompression with a good result. We consider that eye muscle surgery is next needed to restore their binocular vision.

Key words: Graves' ophthalmopathy, Graves' disease, steroid pulse therapy, orbital decompression.

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) представляет собой аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки; в 95% случаев ЭОП встречается при болезни Грейвса (БГ). Лечение офтальмопатии представляет собой одну из самых непростых задач, находящихся на стыке эндокринологии и офтальмологии. В последние десятилетия, несмотря на продолжающееся изучение патогенеза офтальмопатии, поиск новых методов лечения должного успеха не принес. Поэтому до настоящего времени как в нашей стране, так и за рубежом методом выбора в лечении активной ЭОП среднетяжелого/тяжелого течения остается терапия глюкокортикоидами (ГК), в том числе пульс-терапия метилпреднизолоном ацетатом. В настоящее время обсуждаются различные дозы и режимы внутривенного введения ГК, но преимуществ какого-либо из них пока недоказано [1]. Нерешенным остается вопрос и о назначении преднизолона *per os* в промежутках между внутривенным введением ГК и/или после окончания курса пульс-терапии. Также нет единых критериев оценки эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

Одной из задач нашего исследования, проводимого на базе клиники эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, явилась оценка эффективности различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при активной ЭОП среднетяжелого и тяжелого течения. В исследование были включены пациенты с БГ, получающие тиреостатическую терапию, или после радикального лечения (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), с активной ЭОП среднетяжелого или тяжелого течения. Офтальмологический осмотр, включавший в себя оценку остроты зрения, пневмотонометрию, экзофтальмометрию по Гертелю, компьютерную периметрию, оценку степени двоения

(по шкале *subjective diplopia score*) проводился до пульс-терапии, через 1 и 12 нед после окончания терапии. С целью определения степени активности и тяжести ЭОП использовались шкалы CAS и NOSPECS соответственно. С целью визуализации ретробульбарных тканей орбиты проводилось УЗИ или КТ орбит (при необходимости).

Результаты и их обсуждение

Из 304 обследованных пациентов только у 39 (12,8%) была диагностирована активная ЭОП (средней степени тяжести (87,2%) и тяжелого течения (12,8%)). К настоящему времени наблюдение за 30 пациентами (7 мужчин, 23 женщины) с активной ЭОП среднетяжелого и тяжелого течения закончено. Из них 14 человек (26 глаз) были включены в 1-ю группу, получающих терапию метилпреднизолоном ацетатом в/в 1000 мг ежедневно в течение 5 дней; 16 человек (31 глаз) – во 2-ю группу, получающих терапию метилпреднизолоном ацетатом в/в 1000 мг 1 раз в неделю в течение 5 нед. Суммарная доза введенного препарата составила 5 г. Для оценки эффективности терапии использовались следующие критерии: уменьшение экзофтальма на 2 и более мм; уменьшение степени двоения; снижение по CAS на 2 и более баллов; уменьшение вовлечения мягких тканей (NOSPECS class 2). Исходно по возрасту, стажу курения, длительности ЭОП, уровню ТТГ пациенты двух групп между собой не отличались (табл. 1). Также не было выявлено различий по остроте зрения,

Таблица. 1. Данные исходного обследования пациентов

Показатель	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 16)	p
Возраст, лет	48 [40; 54]	48,5 [39; 57]	0,77
Стаж курения, пачко-лет	17,5 [5; 30]	20 [15; 40]	0,32
ТТГ, мЕд/л	0,27 [0,01; 1,95]	0,72 [0,1; 2,3]	0,82
Длительность ЭОП, мес	14 [7; 21]	6,5 [4; 12]	0,14

Таблица. 2. Исходные данные офтальмологического обследования

Показатель	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 31)	p
Острота зрения	0,75 [0,5; 1]	0,65 [0,35;1]	0,8
ВГД	20 [18; 24,5]	17 [16;21]	0,02
Экзофтальм, мм	21 [18;23]	19 [17;21]	0,06
CAS, баллов	4 [3;5]	3 [3;4]	0,06
Диплопия, п	13	13	0,6

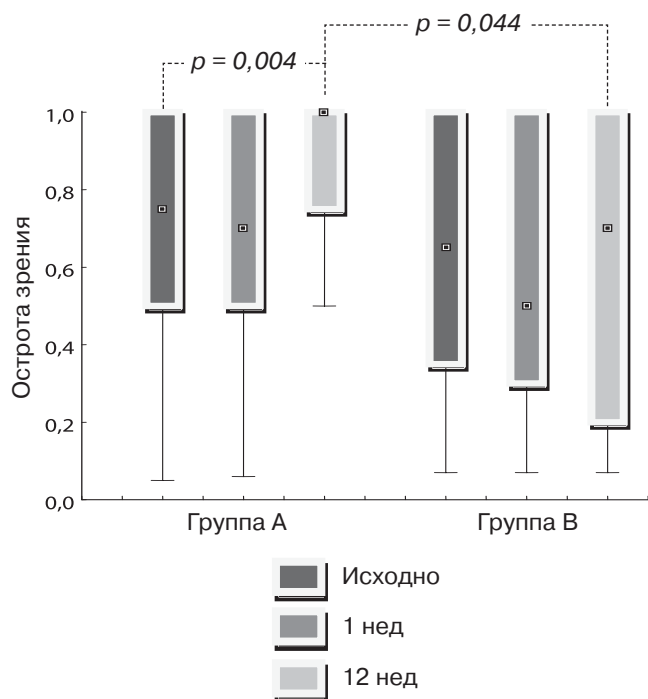


Рис. 1. Динамика остроты зрения на фоне лечения.

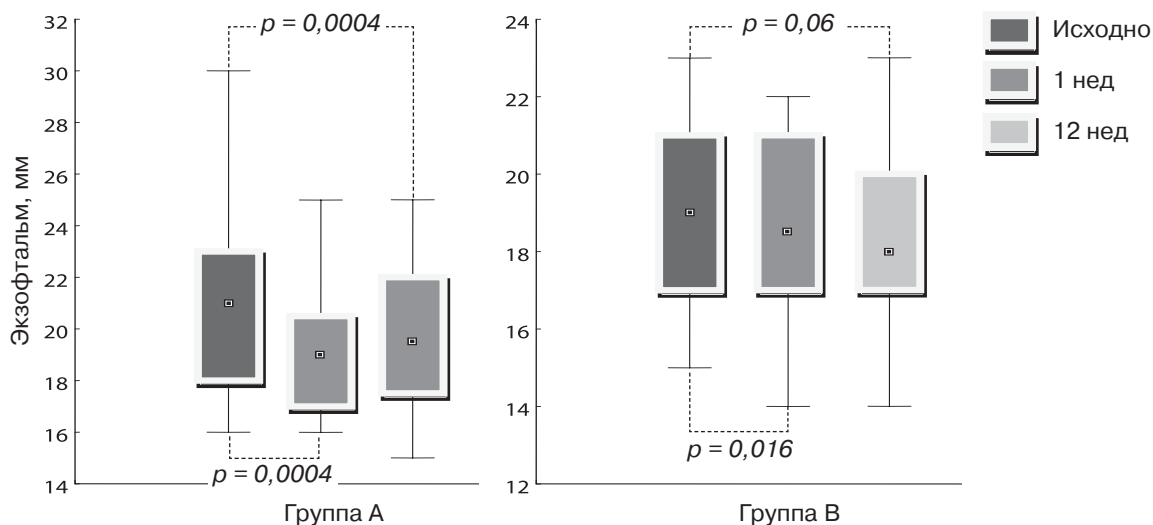


Рис. 2. Динамика выраженности экзофтальма.

выраженности экзофтальма, диплопии, количеству баллов по CAS. Однако по уровню внутриглазного давления (ВГД) выявлено достоверное различие ($p = 0,02$) (табл. 2).

Несмотря на исходные различия по ВГД, в последующем значимых различий ни внутри, ни между группами выявлено не было. Острота зрения оставалась стабильной у пациентов обеих групп, однако в 1-й группе через 12 нед острота зрения оказалась статистически значимо выше по сравнению с исходной (исходно – 0,75 [0,5; 1,0] против 1,0 [0,75; 1,0] через 12 нед; $p = 0,004$), при этом межгрупповая разница к 12-й неделе наблюдения составила $p = 0,044$ (1-я группа – 1,0 [0,75; 1,0] и 2-я группа – 0,7 [0,2; 1,0]) (рис. 1).

Улучшение степени диплопии было получено в 53,8% случаев в 1-й группе, в 30,8% во 2-й группе. При этом точный критерий Фишера соответствовал $p = 0,42$, что свидетельствует об отсутствии различий между группами.

Уже через 1 нед после окончания пульс-терапии выраженность экзофтальма достоверно уменьшилась в обеих группах и сохранялась таковой до конца наблюдения (рис. 2) (1-я группа: исходно 21 [18; 23] и через 12 нед 19,5 [17,5; 22], $p = 0,0004$; 2-я группа: исходно 19 [17; 21] и через 12 нед 18 [17;20], $p = 0,006$) (см. рис. 2). Однако межгрупповой разницы выявлено не было.

По шкале CAS к 1-й неделе наблюдения внутри обеих групп также были выявлены различия, которые и сохранялись таковыми до конца наблюдения. Однако различий между группами не выявлено (рис. 3).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, оба режима пульс-терапии метилпреднизолоном оказались в равной степени эффек-

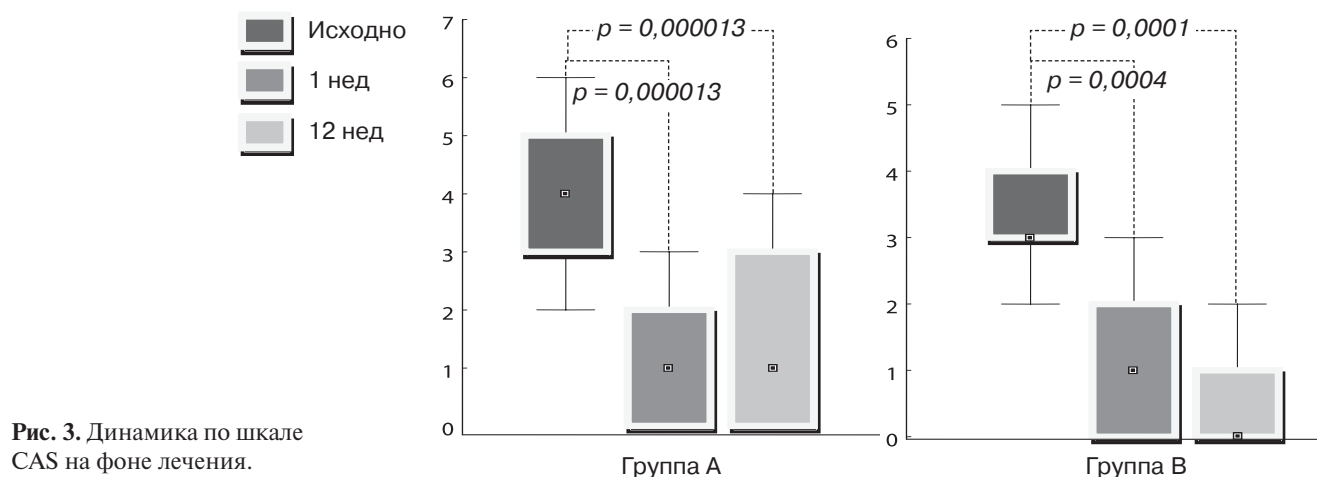


Рис. 3. Динамика по шкале CAS на фоне лечения.

тивными в отношении экзофтальма, изменений мягких тканей орбиты. Более того, пульс-терапия в ежедневном режиме привела к улучшению остроты зрения. И ни один из режимов не оказал значимого влияния на степень диплопии. Таким образом, при активной стадии ЭОП в сочетании со снижением остроты зрения (вероятно, связанной с ишемизацией зрительного нерва), терапией выбора является ежедневный режим.

Однако, несмотря на проводимую терапию, треть пациентов неудовлетворены результатами лечения [2]. Косоглазие и экзофтальм, относящиеся к наиболее стойким остаточным симптомам, доставляют серьезное беспокойство и нарушают привычный уклад жизни, ограничивают выполнение профессиональных обязанностей, приводят к социальной изоляции. По данным исследования, качество жизни у пациентов с диплопией значительно ниже, чем у пациентов без таковой [3]. Более того, ЭОП оказывает негативное влияние на качество жизни не только в момент манифестации, но и спустя несколько лет после окончания лечения [4].

В этих случаях – при неактивной (реже, активной) ЭОП среднетяжелого и тяжелого течения, вызывающей не только нарушение зрения (в редких случаях), но и в первую очередь обезображивающей внешность, проводится хирургическое лечение в специализированных центрах. Следует акцентировать внимание на том, что время и последовательность хирургического вмешательства должны быть тщательно спланированы. При этом следует соблюдать (при необходимости) установленный порядок действий: сначала декомпрессия орбиты, хирургия косоглазия, затем вмешательство на веках [5]. Декомпрессия орбиты может быть как наружной и внутренней, так и комбинированной. Не стоит забывать, что около 20–70% пациентов после костных декомпрессионных операций нуждаются в хирургической

коррекции послеоперационной диплопии [6]. В последнее время альтернативой наружному доступу при декомпрессии орбиты все чаще стал выступать трансназальный путь. Данный доступ имеет ряд преимуществ, наиболее важным из которых является минимальная травматичность. Операции выполняются под эндоскопическим контролем. Техника вмешательства заключается в тотальном удалении клеток решетчатого лабиринта, широком вскрытии верхнечелюстной пазухи с резекцией большей части ее медиальной стенки, резекции костного остова медиальной и, частично, нижней орбитальных стенок. Затем производится вскрытие периорбиты и частичная резекция орбитального жира.

В клинике болезней уха, горла и носа 1-го МГМУ на сегодняшний день прооперировано 14 пациентов с ЭОП. Из пациентов, включенных в данное исследование, хирургическое лечение перенесли 2 пациента (3 орбиты), которые находились в стадии медикаментозной компенсации. Однако, несмотря на отсутствие активности процесса, у обоих пациентов отмечался выраженный экзофтальм и диплопия. У одного пациента процесс был односторонним со смещением левого глазного яблока книзу. Обе операции были проведены под общим обезболиванием. Период нахождения в стационаре составил 6 сут. В послеоперационном периоде осложнений не зарегистрировано. После операции нами отмечена значительная положительная динамика в отношении экзофтальма. В среднем регресс составил 5 мм. В то же время в раннем послеоперационном периоде, а также при последующем наблюдении спустя 1, 2 и 4 мес нами констатировано сохранение диплопии и косоглазия при стойком результате по регрессу экзофтальма (рис. 4, 5). Однако оба пациента отмечали, что степень выраженности диплопии снизилась. Резецированный костный остов медиальных орбитальных стенок был гистологически исследован.



Рис. 4. Пациентка до и спустя 1,5 мес после ТЭДО. Стойкий регресс экзофтальма на фоне сохраняющегося косоглазия.



Рис. 5. Пациент до и спустя 2 мес после ТЭДО. Стойкий регресс экзофтальма по левому глазу.

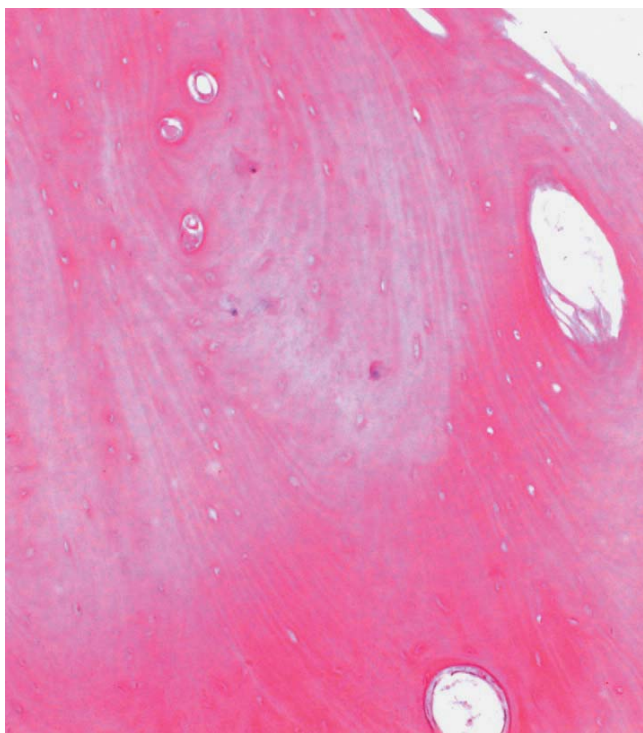


Рис. 6. Гистологическая картина костной ткани медиальной стенки орбиты. Деструктивные явления отсутствуют.

Несмотря на истончение костной стенки глазницы, которое объективно регистрировалось при операции, гистологическая картина костной ткани не отличалась от таковой у здоровых лиц (рис. 6). Это свидетельствует о том, что, несмотря на наличие экзофтальма и, как следствие, давление тканями орбиты на стенки глазницы, изменения в составе костных стенок по типу резорбции ткани не происходит, что косвенно оправдывает эндоназальный хирургический доступ с резекцией медиальной орбитальной стенки.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение ЭОП трансэтмоидальным доступом следует рассматривать как перспективный метод оперативного лечения. Наш опыт демонстрирует, что уже в раннем послеоперационном периоде достигается значительный регресс экзофтальма. При сохраняющейся медикаментозной ремиссии указанный эффект оказывается стойким, что благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов. Относительно диплопии, которая сохраняется после хирургического вмешательства, наши данные сходны с результатами, изложенными в зарубежной литературе по данной тематике. И хотя у большинства прооперированных нами пациентов

диплопия была транзиторной, у части больных она сохраняется. Пациентов, идущих на хирургическое вмешательство, следует заранее ориентировать, что декомпрессия орбиты может быть только первым этапом хирургического лечения и в дальнейшем могут потребоваться дополнительные вмешательства на глазных мышцах для коррекции диплопии.

Список литературы

1. Виноградская О. И., Липатов Д. В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия: современные представления // Офтальмология. 2009. №2. С.5–10.
2. Wiersinga W.M., Prummel M.F., Terwee C.B. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life // J. Endocrinol. Invest. 2004. V. 27. P. 259–264.
3. Kahaly G.J., Petrak F., Hardt J. et al. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy // Clin. Endocrinol. 2005. V. 63. P. 395–402.
4. Terwee C., Wakelkamp I., Tan S. et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on healthrelated quality of life // Eur. J. Endocrinol. 2002. V. 146. P. 751–757.
5. Linnet J., Hegedus L., Bjerre P. Results of neurosurgical two-wall orbital decompression in the treatment of severe thyroid associated ophthalmopathy // Acta. Ophthalmol. Scand. 2001. V. 79. N1. P. 49–52.
6. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М., 2008.