

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

¹Кринец Ж. М. (ghannamix@mail.ru), ¹Красильникова В. Л. (krasilnikova_vik@mail.ru),
²Дудич О. Н. (oksana_s20@mail.ru)

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь,

²УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

Введение. Достижения современной медицины способствуют своевременной диагностике эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Однако лечение продолжает оставаться сложной задачей, результаты которого не удовлетворяют врача и пациента.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией путем выбора лечебной тактики в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Материал и методы. Проведён анализ эффективности лечения 36 пациентов средней тяжести ЭОП пульс-терапией метилпреднизолоном. Минимальная кумулятивная доза препарата составила 4,5 г.

Результаты. Снижение активности ЭОП по шкале CAS и уменьшение выраженности воспалительных изменений со стороны мягких тканей орбиты наблюдалось через 1 месяц от начала введения препарата. После отмены пульс-терапии полученный положительный эффект сохранялся у 29 из 36 положительно ответивших пациентов, что составило 80,6%. Ухудшение течения офтальмопатии по окончании курса лечения зафиксировано у 7 пациентов (19,4%), из них табакокурение отмечено у 5 (71,4%), нестабильность гормонального состояния с последующей коррекцией назначений эндокринологом наблюдалась у 2 (28,65%) пациентов.

Выводы. Используемая терапия позволила уменьшить воспалительный процесс в орбите в короткие сроки, а последующая схема введения препарата закрепила полученный эффект и создала длительную ремиссию. Для лечения пациентов с ЭОП с целью обеспечения терапевтического эффекта необходимо использовать максимально безопасные дозы глюкокортикоидов. Определение назначаемой терапии должно проводиться с учетом степени тяжести и активности процесса.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, метилпреднизолон, лечение.

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, создает угрозу потери зрительных функций. В последние годы ЭО рассматривается как самостоятельное заболевание, которое развивается по общим законам аутоиммунного процесса, проявляется воспалительной реакцией в глазодвигательных мышцах и ретробульбарной клетчатке с выделением большого количества медиаторов и модуляторов воспаления в области поражения [1].

Достижения современной медицины способствуют своевременной диагностике ЭОП, но лечение продолжает оставаться сложной задачей, результаты не удовлетворяют врача и пациента. Выбор тактики лечения зависит от степени тяжести и активности ЭОП. При активной средней тяжести ЭОП показано проведение иммуносупрессивной терапии [2]. Используемая терапия глюкокортикоидами (ГК) показала свою высокую эффективность для лечения ЭОП [2, 3, 4, 5]. При одинаковом общем эндокринологическом и офтальмологическом статусе одними авторами она используется в виде перорального назначения препаратов, другими – ретробульбарного введения, третьи применяют пульс-терапию. При пероральном назначении ГК рекомендуют в достаточной большой дозе на длительный период времени, но рецидивы процесса возникают как в случае отмены, так и при снижении их дозы [6, 7]. Отмечены нежелательные осложнения перорального приема в виде развития вторичного альтернирующего косоглазия, тяжелых глазодвигательных осложнений и риск остеопороза [7].

Ретробульбарные инъекции ГК менее эффективны, непосредственный положительный

результат отмечается при введении препарата, но длительность эффекта непродолжительная. Пульс-терапия ГК в ранее опубликованных исследованиях показала большую эффективность (до 80%), чем пероральная терапия высокими дозами (до 50%), отмечены лучшая переносимость и минимальные побочные эффекты [8, 9]. Проведен ряд сравнительных исследований разных схем и доз терапии ГК, однако точная терапевтически эффективная и безопасная доза ГК не определена [7, 10].

На основании вышеизложенного мы сочли необходимым исследовать закономерности нарушения основных функций органа зрения при ЭОП, определить на этой основе показания для патогенетически обоснованного и менее безопасного метода лечения.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией путем выбора лечебной тактики в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Материал и методы

Проведён анализ комплексного офтальмологического обследования и лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией, находящихся в учреждении здравоохранения Гродненская областная клиническая больница и 10-я клиническая больница г. Минска в период с 2015 по 2018 г.

Под наблюдением находились 36 пациентов (72 орбиты) с клиническими признаками ЭОП разной степени выраженности, которые составили основную группу.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие ЭОП в возрасте от 28 до 55 лет

с разной степенью активности и средней тяжестью течения процесса.

Критерии исключения пациентов из исследования: патология ЖКТ в стадии обострения, сахарный диабет в стадии декомпенсации, заболевания печени, почек в стадии декомпенсации.

Протокол обследования пациентов с эндокринной офтальмопатией:

- Анкетирование: анамнез заболевания и предрасполагающие факторы, наличие патологии щитовидной железы.
- Оценка наличия субъективных и объективных признаков ЭОП.
- Оценка активности эндокринной офтальмопатии с помощью шкалы клинической активности CAS (Clinical Activity Score) (Mourits M. P., 1989, 1997). ЭОП считали неактивной при 1-2 баллах, активной – при наличии 3-х и более баллов ($CAS \geq 3/7-10$).
- Степень тяжести инфильтративной офтальмопатии определяли по степени выраженности экзофтальма, оптической нейропатии, диплопии. ЭОП считали тяжелой, если обнаруживали 1 симптом, соответствующий тяжелой степени, или 2 симптома, соответствующих умеренной степени, или 1 симптом умеренной степени и 2 – легкой степени тяжести.
- Измерение величины глазной щели.
- Визометрия с использованием таблицы Сивцева-Головина. Определяли остроту центрального зрения с коррекцией и без таковой.
- Биомикроскопия с использованием щелевой лампы I30 SL (Carl Zeiss Meditec, Германия).
- Офтальмоскопия с использованием немиодриатической камеры с видеофиксацией (Carl Zeiss Meditec, Германия).
- Экзофтальмометрия с использованием экзофтальмометра Гертеля. Определяли степень выстояния глазного яблока по отношению к наружной стенке орбиты.
- Рентгеновская компьютерная томография проводилась на аппарате «GE Light Speed Pro 32».
- Лабораторные исследования, включающие определение уровня тиреоидных гормонов (свободного Т4, Т3, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), уровней антител к рецептору тиреотропного гормона АТ к рТТГ) с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) методом радиоиммунного анализа.
- Оценка эффективности терапии проводилась путем сравнения показателей активности и тяжести ЭОП до лечения, в ходе лечения (через 1, 3, 6 месяцев).
- Безопасность проводимой терапии оценивали по наличию и выраженности симптомов медикаментозного синдрома Кушинга, колебанию артериального давления и уровня глюкозы крови, обострению хронических инфекций, наличию жалоб со стороны ЖКТ, анемии, увеличению массы тела (ИМТ). Без-

опасность оценивали через 3 и 12 месяцев.

Статистический анализ проводили на компьютере с использованием электронных таблиц Excel при помощи прикладных программ SPSS 12.01 RUS. Полученные данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm SE$, M – среднее, SE – стандартная ошибка среднего, указывая минимальное и максимальное значения.

Результаты исследования

В исследование включены 36 пациентов (72 орбиты), из них 24 (66,7%) женщины и 12 (33,3%) мужчин, что отражено на рисунке 1.

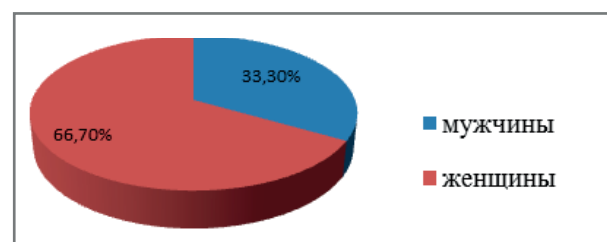


Рисунок 1. – Структура пациентов с эндокринной офтальмопатией

Средний возраст пациентов составил 39 лет. Сопутствующая патология щитовидной железы у пациентов, включенных в исследование: первичный гипотиреоз – 16,0%, болезнь Грейвса – 44,0%, гиперфункция щитовидной железы – 17,0%, состояние после тиреоидэктомии – 14,0%: у 9,0% патология щитовидной железы на момент обращения отсутствовала, что показано на рисунке 2.

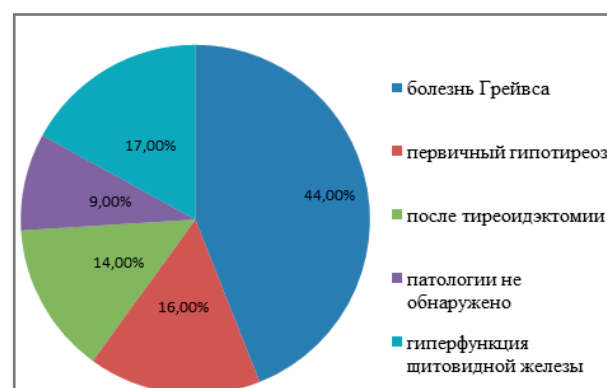


Рисунок 2. – Состояние функции щитовидной железы у пациентов к моменту лечения эндокринной офтальмопатии

В течение всего времени наблюдения эутиреоз у пациентов поддерживали, комбинируя тиреостатики и L-тироксин. Все включенные в исследование (36 пациентов) имели ЭОП, длительность заболевания варьировала от трех месяцев до двух лет.

Нами проанализированы сроки обращения пациентов с момента появления первых глазных симптомов (табл. 1).

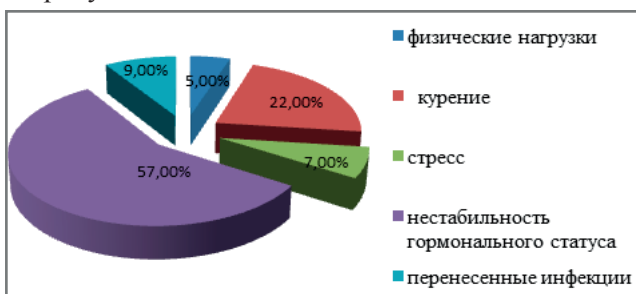
Характерен достаточно большой процент пациентов (25%), у которых диагноз ЭОП выставлен спустя 12 месяцев от начала заболевания и поздно начато лечение.

Таблица 1. – Сроки обращения пациентов с момента появления первых глазных симптомов

Сроки обращения пациентов		
до 3-х месяцев	3-12 месяцев	12-24 месяца
4 (16,7%)	23 (63,9%)	9 (25%)

У 13 (36,1%) из 36 пациентов ранее уже проводилась терапия кортикостероидами. Данная терапия включала прием внутрь преднизолона с уменьшением дозы по схеме. Ретробульбарные инъекции дексаметазона получали 3 пациента (8,3%).

Причинами рецидива в 57,0% случаев стала нестабильность гормонального статуса, в 7,0% – стрессовые ситуации, в 22,0% – курение, в 9,0% – перенесенные вирусные заболевания, в 5,0% – повышенные физические нагрузки, что показано на рисунке 3.

**Рисунок 3.** – Причины рецидива заболевания у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Для лечения пациентов нами использована схема введения препарата:

1-я неделя – 500 мг метилпреднизолона внутривенно капельно трехкратно через день; затем 2, 3, 4-я недели – 500 мг метилпреднизолона внутривенно 1 раз в 7 дней; 5, 6, 7 и 8-я недели – 250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в 10-12 дней с учетом активности процесса. Минимальная кумулятивная доза препарата составила 4,5 г.

На момент первичного осмотра пациентов определена активность процесса по шкале CAS, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Показатели активности процесса на момент включения в исследование

	M±SE	min-max
CAS (баллы)	5,81±0,36	4-8
STI (баллы)	9,35±0,66	6-11
Экзофтальм (мм)	23,1±0,7	20,0-25,0
Средний диаметр мышц (мм)	8,1±0,29	5,1-10,4

Достоверное снижение активности по шкале CAS (с 5,81±0,36 (4-8) до 4,09±0,54 (2-7) баллов (p=0,04) и уменьшение выраженности воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит (STI с 9,35±0,66 (6-11) до 5,89±0,68 (2-8)

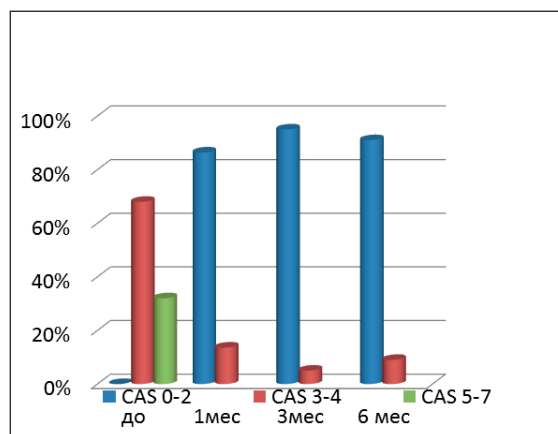
баллов (p=0,004) наблюдалось через 1 месяц от начала терапии, что отражено в таблице 3.

Таблица 3. – Сравнение динамики показателей активности и тяжести офтальмопатии за период наблюдения

	CAS (баллы)	STI (баллы)	Экзофтальм (мм)	Средний диаметр мышц (мм)
исходное M±SE	5,81±0,36	9,35±0,66	23,1±0,7	8,1±0,3
через 1 месяц	4,09±0,54	5,89±0,68	22,9±0,7	-
через 3 месяца	3,11±0,43	5,83±0,69	21,4±0,7	-
через 6 месяцев	3,01±0,59	4,71±0,78	21,0±0,8	7,4±0,2

Уменьшения степени экзофтальма через 1 месяц от начала терапии не наблюдалось, диаметр глазодвигательных мышц не определялся.

Через 3 и 6 месяцев от начала терапии у пациентов продолжалось снижение активности офтальмопатии и уменьшение выраженности воспалительных изменений мягких тканей орбит, уменьшение экзофтальма на 2 мм и более, данные отражены на рисунках 4, 5.

**Рисунок 4.** – Динамика активности эндокринной офтальмопатии на этапах наблюдения

Ухудшение течения офтальмопатии после отмены терапии зафиксировано у 7 пациентов (19,4%), из них табакокурение отмечено у 5 (71,4%) пациентов, нестабильность гормонального состояния с последующей коррекцией назначений эндокринологом установлена у 2 (28,65%) пациентов.

Для оценки безопасности пульс-терапии метилпреднизолоном пациентам перед началом лечения выполняли общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, креатинина, калия, натрия, АЛТ, АСТ, билирубина, проводили измерение артериального давления, определение индекса массы тела (ИМТ).

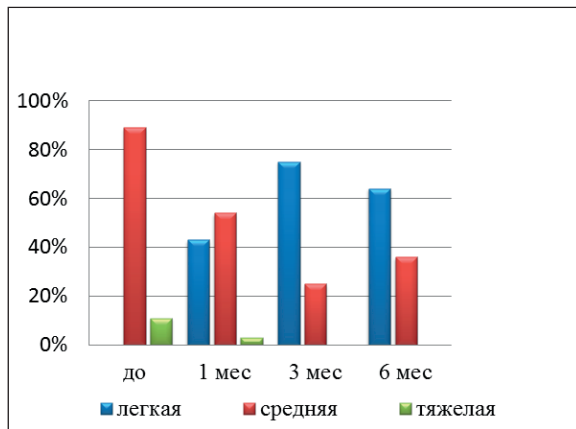


Рисунок 5. – Динамика степени тяжести эндокринной офтальмопатии на этапах наблюдения

Жалобы, которые пациенты предъявляли на момент введения препарата и в первые сутки: гиперемия лица – 22,0%, тахикардия – 12,0%, брадикардия – 7,0%, бессонница – 23,0%, отек нижних конечностей – 6,0%, тошнота – 4,0%, что показано на рисунке 6.

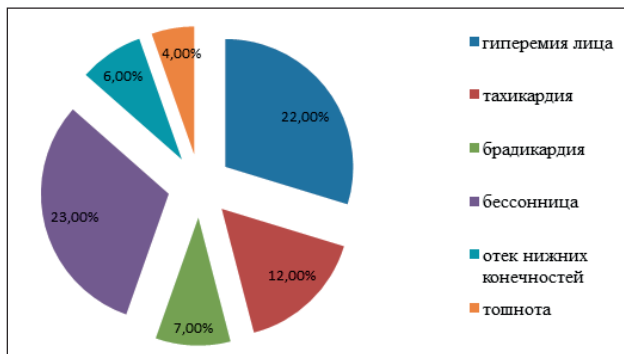


Рисунок 6. – Жалобы, предъявляемые на введение препарата

На момент исследования у всех пациентов показатели общего белка, креатинина, калия, натрия, билирубина были в норме, уровни АЛТ и АС также соответствовали норме. Не выявлено клинически значимых отклонений от нормы в общем анализе крови и общем анализе мочи.

Достоверное повышение ИМТ по сравнению с исходным значением отмечалось через 3 месяца от начала терапии. В этот период наблюдались максимальные значения ИМТ (ИМТ исходно был $25,2 \pm 2,1$ (19-36) кг/м², через 3 месяца от начала терапии – $29,8 \pm 2,7$ (22-37) кг/м², ($p < 0,001$). Снижение ИМТ отмечалось через 12 месяцев. Выявлены достоверные различия между уровнем ИМТ исходно и через 12 месяцев (ИМТ исходно $25,2 \pm 2,1$ (19-36) кг/м², через 12 месяцев – $28,2 \pm 2,4$ (21-35) кг/м², ($p = 0,008$)).

Литература

- Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога / А. Ф. Бровкина, Т. Г. Павлова // Клиническая офтальмология. – 2000. – № 1. – С. 11-14.

При оценке динамики АД на пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалось достоверное повышение систолического АД максимально через 1 месяц терапии (исходно АД систолическое – $123,6 \pm 7,7$ (115-160) мм рт. ст., через 1 месяц терапии – $131,7 \pm 7,8$ (120-160) мм рт. ст., ($p = 0,001$)). Отмечалось достоверное повышение диастолического АД максимально через 1 месяц терапии (исходно диастолическое АД – $80,0 \pm 5,1$ (65-90) мм рт. ст., через 1 месяц от начала терапии – $86,7 \pm 3,94$ (75-95) мм рт. ст., ($p = 0,001$)). После консультирования кардиологом двум пациентам была начата гипотензивная терапия, трем пациентам увеличена доза гипотензивных препаратов. Через 3 месяца показатели систолического и диастолического АД достоверно не отличались от исходных (исходно АД систолическое – $123,6 \pm 7,7$ (115-160) мм рт. ст., через 3 месяца – $120,0 \pm 8,2$ (110-160) мм рт. ст., ($p = 0,42$); исходно диастолическое АД – $80,0 \pm 5,1$ (65-90) мм рт. ст., через 3 месяца – $78,3 \pm 5,3$ (65-90) мм рт. ст., ($p = 0,87$)).

Повышения уровня креатинина в крови не наблюдалось, у двух пациентов выявлено нарушение толерантности к глюкозе. За время наблюдения показатели общего белка, натрия, амилазы, билирубина были в норме. Уровни АЛТ, АСТ у всех пациентов не превышали норму и не зарегистрировано развития токсического гепатита ни у кого из пациентов.

Выводы

1. Непременным условием для успешного лечения пациентов с ЭОП является достижение эутиреоидного состояния.

2. Используемая схема введения метилпреднизолона при средней степени тяжести ЭОП позволила уменьшить воспалительный процесс в орбите в короткие сроки, а последующее введение препарата закрепило полученный эффект и создало длительную ремиссию.

3. Для лечения пациентов с ЭОП с целью обеспечения терапевтического эффекта необходимо использовать максимально безопасные дозы глюкокортикоидов. Определение назначаемой терапии должно проводиться с учетом степени тяжести и активности процесса.

4. При проведении пульс-терапии необходимо контролировать у пациентов объективный статус (общее состояние, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ИМТ) и показатели крови.

5. Достигнутый положительный эффект пульс-терапии сохранился у 80,6% пациентов и только у 19,4% отмечалось ухудшение течения офтальмопатии после отмены препарата (что связано с табакокурением) у 71,4% пациентов, у 28,65% пациентов наблюдался нестабильный гормональный статус.

2. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO / L. Bartalena [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158, № 3. – P. 273-285. – doi: 10.1530/EJE-07-0666.
3. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy / G. J. Kahaly [et

- al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1996. – Vol. 106. – P. 197-202.
4. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy / M. F. Prumme [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1989. – Vol. 321. – P. 1353-1359.
 5. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy / M. F. Prummel [et al.] // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 949-954.
 6. Современный алгоритм лечения эндокринной офтальмопатии / Е. Л. Иванова [и др.] // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2014. – № 1. – С. 126.
 7. Эндокринная офтальмопатия. Междисциплинарный подход / О. И. Виноградская [и др.] // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 58-62.
 8. Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy / G. J. Kahaly [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 90. – P. 5234-5240.
 9. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy / R. Kauppinen-Makelin [et al.] // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 80. – P. 316-321.
 10. Виноградская, О. И. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии / О. И. Виноградская, Д. В. Липатов, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 52-58.
- References**
1. Brovkina AF, Pavlova TG. Jendokrinnaja oftalmopatiija s pozicij oftalmologa i jendokrinologa. *Klinicheskaja oftalmologija*. 2000;1:11-14. (Russian).
 2. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;158(3):273-285. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
 3. Kahaly GJ, Pitz S, Muller-Forell SW, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical and Experimental Immunology*. 1996;106:197-202.
 4. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 1989;321:1353-1359.
 5. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342:949-954.
 6. Ivanova. EL, Smoljakova GP, Pjatyshina OV, Kokareva SR, Dudkina ELu, Vedernikova SA. Sovremennyj algoritm lechenija jendokrinnoj oftalmopatii. *Sovremennye tehnologii v oftalmologii*. 2014;1:126. (Russian).
 7. Vinogradskaja OI, Kochetkov PA, Lipatov DV, Fadeev VV. Jendokrinnaja oftalmopatiija. Mezhdisciplinarnyj podhod. *Klinicheskaja i jeksperimentalnaja tireoidologija*. 2010;6(4):58-62. (Russian).
 8. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:5234-5240.
 9. Kauppinen-Makelin R, Karmi A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80:316-321.
 10. Vinogradskaja OI, Lipatov DV, Fadeev VV. Bezopasnost razlichnyh rezhimov puls-terapii metilprednizolonom pri lechenii jendokrinnoj oftalmopatii. *Klinicheskaja i jeksperimentalnaja tireoidologija*. 2013;8(3):52-58. (Russian).

EVALUATION OF EFFICIENCY OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY TREATMENT

¹Krinets Zh., ²Krasilnikova V., ²Dudich O.

¹Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

²State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", Minsk, Belarus

Background. The achievements of modern medicine contribute to the timely diagnosis of endocrine ophthalmopathy (EOP). However, treatment continues to be a complex task, the results of which do not satisfy the physician and the patient. *Purpose of the study* – to evaluate the effectiveness and safety of pulse therapy with methylprednisolone in the treatment of active forms of endocrine ophthalmopathy. *Material and methods.* The analysis of the efficacy of treatment of 36 patients with moderate intensity of pulsed EEG by methylprednisolone therapy was carried out. The minimum cumulative dose of the drug was 4.5 grams.

Results. Reduction of the activity of the image intensifier on the CAS scale and reduction of the intensity of inflammatory changes in soft tissues of the orbit was observed 1 month after the start of the drug administration. After the abolition of pulse therapy, the positive effect was preserved in 29 of 36 positively responding patients, which was 80.6%. Deterioration of the course of ophthalmopathy at the end of the course of treatment was recorded in 7 patients (19.4%), of which tobacco smoking was noted in 5 (71.4%) patients, the hormone condition was not stable in 2 (28.65%) patients, who required correction by endocrinologist.

Conclusions. The therapy used enabled to reduce the inflammatory process in the orbit within a short period of time, and the subsequent scheme of the drug administration improved the effect and created a long-term remission. To treat patients with EOC in order to provide a therapeutic effect, it is necessary to use the safest doses of glucocorticoids. The definition of the prescribed therapy should be based on the degree of severity and activity of the process.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, methylprednisolone, treatment.