

ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.01.07

© А. Ф. Бровкина

Российская медицинская академия последипломного образования г. Москва

✧ Автор статьи, опираясь на свой богатый клинический опыт, представляет современный взгляд на больных с эндокринной офтальмопатией и перспективы их лечения. По мнению автора, термин «эндокринная офтальмопатия» следует рассматривать как собирательное понятие, объединяющее несколько самостоятельных клинических форм патологических изменений мягких тканей орбиты у больных с дисфункцией щитовидной железы.

✧ **Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия; тиреоидная офтальмопатия; орбитопатия Грейвса.

В 1853 г R. Graves, описав больную с заболеванием щитовидной железы и билатеральным экзофтальмом, назвал это заболевание «эндокринной офтальмопатией» (ЭОП). С нашей точки зрения этот термин отражает все те патологические изменения, которые могут возникать в мягких тканях орбиты и глаза на фоне нарушенной функции щитовидной железы. Однако в зарубежной литературе чаще используют термины «тиреоидная офтальмопатии», «офтальмопатия...» или «орбитопатия Грэвса». Даже в одной статье авторы позволяют себе использовать несколько терминов. К примеру, одновременно три термина: тиреоидная офтальмопатия, орбитопатия Грейвса и дистиреоидная нейрооптикопатия (описывая изменения диска зрительного нерва).

Возможность эффективной оценки степени выраженности клинических симптомов по баллам [1, 17] нами в настоящее время пересмотрена, так как она не позволяет объективно оценивать те многочисленные варианты комбинаций симптомов, которые встречаются у больных ЭОП.

Собственный большой многолетний клинический опыт работы с такими больными позволил нам утвердиться во мнении, что термин «эндокринная офтальмопатия» в настоящее время следует рассматривать как собирательное понятие, объединяющее несколько самостоятельных клинических форм патологических изменений мягких тканей орбиты у больных с дисфункцией щитовидной железы [3]. Некоторые из них представляют для пациента значительные субъективные и косметические неудобства (*тиреотоксический экзофтальм*) и даже могут быть причиной нарушения профессиональной трудоспособности (*эндокринная миопатия*) (рис. 1, 2, 3). Другие могут быть причиной стойкой инвалидизации больного (миогенный и смешанный варианты отечного эк-

зофтальма) или доставлять пациенту косметический дискомфорт (липогенный вариант отечного экзофтальма) (рис. 4).

Механизм увеличения объема орбитальной клетчатки у больных ЭОП до конца не ясен. Однако большинство исследователей считают, что увеличение объема орбитального жира обусловлено стимуляцией липогенеза. Схема его такова: цитокины стимулируют пролиферацию орбитальных фибробластов и секрецию гидрофильных гликозаминогликанов, молекулы которых стимулируют активированные Т-лимфоциты в области воспаления с последующей дифференциацией преадипоцитов в зрелые адипоциты [9, 18, 21]. Процесс липогенеза жестко регулируют ключевые молекулы, способные инициировать дифференциацию преадипоцитов в зрелые адипоциты [9]. Орбитальные фибробласты фенотипически относят к гетерогенным мультипотентным клеткам, но в популяции они могут быть разделены на подгруппы даже в пределах одной ткани. Эти субпопуляции различимы на основе маркеров клеточной поверхности Thy-1 [11]. Различия в фенотипах орбитальных фибробластов и распределении этих клеток в орбите явились основанием для объяснения преобладания увеличения прямых мышц глаза в одних случаях или увеличения объема орбитальной клетчатки в качестве доминирующей функции — в других [12].

За исключением тиреотоксического экзофтальма, каждая из перечисленных клинических форм в своем развитии патологического процесса проходит стадии клеточной инфильтрации и фибротизации тканей. Заболевание инициируется аутореактивными Т-лимфоцитами, реагирующими с одним или несколькими антигенами, общими для щитовидной железы и тканей орбиты. Т-лимфоциты в свою очередь вызыва-



Рис. 1. Фото больной 25 лет. Диагноз: тиреотоксический экзофтальм. Давность заболевания — 1,5 года



Рис. 4. Фото больной 55 лет. Диагноз липогенный вариант отеочного экзофтальма



Рис. 2. Фото больной 54 лет. Диагноз эндокринная миопатия в стадии фиброза. Давность заболевания — 2 года



Рис. 5. Фото больной 27 лет. Диагноз субкомпенсированный отеочный экзофтальм, смешанный вариант. Давность заболевания 9 мес.



Рис. 3. Фото больной 58 лет. Отеочный экзофтальм, смешанный вариант. Давность заболевания 8 месяцев



Рис. 6. Фото больной 62 лет. Диагноз: декомпенсированный отеочный экзофтальм, миогенный вариант. Давность заболевания 4 мес.

ют каскад патологических реакций, в том числе секрецию цитокинов. Последние стимулируют пролиферацию орбитальных фибробластов, а фибробласты, в свою очередь, — аномальную секрецию гликозаминогликанов, ответственных за развитие отека экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки [9, 18]. Длительность клеточной инфильтрации мягких тканей орбиты при отеочном экзофтальме достаточно велика (до 18 мес.), при эндокринной миопатии — не более 4 мес. [2].

Степень выраженности клинических симптомов может быть представлена картиной полной компенсации, субкомпенсации и декомпенсации (рис. 5, 6). Оптическая нейропатия, как одно из самых тяжелых осложнений, могущих привести больного к полной слепоте, развивается не только при декомпенсации процесса, но и в стадии субкомпенсации. При субкомпенсации процесса оптическая нейропатия проявляется незначительным снижением остроты зрения (на 1–3 строчки), появлением единичных парацентральных скотом, а на глазном дне удается зарегистрировать только дилатацию ретинальных вен [5].

В лечении больных ЭОП следует использовать следующий алгоритм: эндокринолог принимает участие в нормализации функции щитовидной железы, в обязанности офтальмолога входят проведение медикаментозной терапии, определение показаний для лучевой терапии и проведение хирургического лечения (ургентного или восстановительного).

Медикаментозная терапия представлена симптоматическим и патогенетическим лечением с учетом клинических форм ЭОП: больные тиреотоксическим экзофтальмом требуют симптоматического лечения, больные отеочным экзофтальмом — патогенетического и симптоматического, а пациенты эндокринной миопатией нуждаются в корригирующих операциях на экстраокулярных мышцах. *Симптоматическое ле-*

чение направлено на решение следующих задач: ликвидацию симптомов поражения переднего отдела глаза (симптомов сухого глаза, кератопатии, краевого кератита и язва роговицы), ликвидацию отека тканей под контролем диуреза и коррекцию метаболических процессов в экстраокулярных мышцах. Переход от мягкой или умеренной офтальмопатии к тяжелой декомпенсированной форме отечного экзофтальма, нуждающейся в скоровспомощном лечении, встречается, приблизительно, у 25 % больных ЭОП [2, 19, 22]. Золотым стандартом патогенетического лечения ЭОП на протяжении многих десятилетий остается глюкокортикоидная терапия (ГКТ). Основными принципами ГКТ признаны: начало лечения большими дозами ГК (15–17 мг/кг массы тела для пульс-терапии, и 1–1,5 мг/кг массы тела при приеме внутрь, но не более 90 мг); курс лечения должен быть длительным (не менее 4–5 мес); при отсутствии положительного эффекта в течение первых 3 дней лечение следует прекратить. Однако следует отметить, что чем более выражена декомпенсация процесса, тем лучше терапевтический ответ на пульс-терапию.

В настоящее время предложено множество схем для проведения пульс-терапии. Однако сохраняется общее правило — лечение следует начинать с внутривенного введения 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней подряд [2, 7, 8]. При постепенном уменьшении дозы препарата каждые 7–10 дней за 109–110 дней (3,5 мес) больной получает 5625 мг метилпреднизолона. Внутривенное введение ГК позволяет получить более выраженный терапевтический эффект, чем при приеме внутрь. По данным С. Магсоссі с соавторами эти показатели составляют соответственно 88 % и 63 %, а по данным G.J. Kahaly с соавторами — 77 % и 51 % [15, 13]. Однако лечение больных ГК требует большой осторожности и соблюдения баланса между возможным риском и ожидаемым терапевтическим эффектом, так как большие дозы ГК при внутривенном введении (от 8000 мг и более), как показывают последние наблюдения, являются гепатотоксичными [7, 14, 16, 23]. ГКТ *per os* — альтернативное лечение, особенно у пациентов с заболеваниями печени. Назначают дозы ГК от 40 мг и более. Дозу постепенно уменьшают при выводе из лечения через 4–6 месяцев. Частота положительного ответа — 63 % [2, 6, 20].

Эффективность ГКТ зависит от тщательности отбора больных. Критерием показаний для ГКТ являются миогенный и смешанный варианты отечного экзофтальма в активной стадии (первые 16–18 мес. заболевания), эндокринная миопатия в

активной стадии (первые 3–4 мес. заболевания). При эндокринной миопатии в стадии фиброза применение ГК не только бесперспективно, но и опасно для пациента.

Другие виды лечения. Использование иммуносупрессантов (циклоsporин, в Европе октреотид), других рекомбинантных цитокинов, рецепторов цитокинов, или антицитокиновых моноклональных антител пока не нашло широкого применения в клинике.

Наружное облучение орбиты при отечном экзофтальме дает умеренно положительный эффект только у 63–65 % пациентов [2, 15, 22].

Оно показано при миогенном или смешанном вариантах отечного экзофтальма в ранней стадии заболевания (стадия клеточной инфильтрации); при наличии противопоказаний к ГКТ; при появлении побочных эффектов при ГКТ; при отказе больного от проведения ГКТ.

Хирургические методы лечения используют в качестве скоровспомощных мероприятий или как восстановительное лечение. Декомпрессивные костные орбитотомии, в том числе и с помощью этмоидальных микрохирургических подходов, следует рассматривать только как паллиативные средства, так как они направлены только на увеличение объема костной орбиты. При этом остается постоянной деформация костной орбиты.

Существуют ли проблемы лечения? Несоблюдение четких показаний к медикаментозной терапии и хирургическим пособиям ухудшает прогноз заболевания.

Перспективы. Перспективны исследования в терапии по блокаде Т-клеток, разрушению В-клеток, ингибированию действия цитокинов, и профилактике развития фиброза в мягких тканях орбиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина А. Ф., Тютюнникова А. М. О методике оценки клинического течения отечного экзофтальма и псевдотумора орбиты // Вестн. офтальмол. — 1990. — № 2. — С. 16–18.
2. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГОЭТАР, 2004. — 174 с.
3. Бровкина А. Ф., Стояхина А. С. Классификация эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 52, № 5. — С. 11–14.
4. Бровкина А. Ф., Шуко А. Г. О дифференциальной диагностике некоторых форм оптической нейропатии // Клиническая Офтальмология. — 2008. — № 1. — С. 30–33.
5. Бровкина А. Ф. Патогенез оптической нейропатии при отечном экзофтальме // Вестник офтальм. — 2009. — № 4. — С. 30–33.
6. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocr Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 168–199.

7. 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. — Vol. 158. — P. 273–85.
8. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy // *Thyroid.* — 2008. — Vol. 18. — P. 333–346.
9. Bahn R. S. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1939–1946.
10. Graves R. *London Med. Surg. J.* — 1853. — Vol. 7. — P. 516.
11. Hiromatsu Y., Yang D., Bednarczuk T. et al. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1194–1199.
12. Ing E. Thyroid-Associated Orbitopathy // Updated: Jan 17, 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1218444-overview> (дата доступа: 12.04.2012).
13. Kahaly G. J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5234–5240.
14. Le Moli R., Baldeschi L., Saeed P. et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2007. — Vol. 17. — P. 357–362.
15. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M. L. et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3562.
16. Marino M., Morabito E., Brunetto M. R. et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2004. — Vol. 14. — P. 403–406.
17. Mourits M. et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Grave's ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 9–14.
18. Orgiazzi J. Pathogenesis // Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach / Wiersinga W. M., Kahaly G. J., eds. — Basel, Switzerland: Karger, 2007. — P. 41–48.
19. Perros P., Crombie A. L., Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1995. — Vol. 42. — P. 45–50.
20. Perros P., Baldeschi L., Boboridis K. et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 207–211.
21. Prabhakar B. S., Bahn R. S., Smith T. J. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 802–835.
22. Prummel M. F., Terwee C. B., Gerding M. N. et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 15–20.
23. Weissel M., Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe eye disease // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10. — P. 521–525.

ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Brovkina A. F.

✧ **Summary.** The author basing herself upon her rich clinical experience presents a modern outlook on patients with endocrine ophthalmopathy and perspectives of their treatment. In the author's opinion, the term “endocrine ophthalmopathy” ought to be considered as a collective one, integrating several individual clinical forms of pathological changes of orbital soft tissues in patients with thyroid dysfunction.

✧ **Key words:** endocrine ophthalmopathy; thyroid ophthalmopathy; Graves' ophthalmopathy.

Сведения об авторах:

Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАМН, профессор, Российская медицинская академия последиplomного образования, 103001, Москва, Мамоновский пер., 7.
E-mail: alevtina_st@list.ru.

Brovkina Alevtina Fedorovna — academician of Russian Academy of Medical Science, professor. Head of ophthalmooncology and orbital pathology course of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7.
E-mail: alevtina_st@list.ru..