

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

М.С. Шеремета¹, Н.Ю. Свириденко¹, О.В. Ремизов¹, В.Г. Лихванцева²,
И.М. Беловалова¹, А.И. Бухман¹, К.И. Табеева¹

¹ ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий» (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов);

² Центральная клиническая больница РАН (руководитель — профессор, д. м. н. Н.Г. Гончаров), Москва

Цель работы. Оценить связь клинических и рентгенологических показателей для улучшения диагностики и уточнения прогноза заболевания.

Материал и методы. Обследовано 52 пациента (104 глаза и орбиты) в возрасте от 18 до 71 года. Пациенты с симптомами эндокринной офтальмопатии и болезнью Грейвса проходили офтальмологическую оценку и МСКТ визуализацию орбит. Активность офтальмопатии определяли по шкале CAS и протоколу EUGOGO.

Результаты. Выделены наиболее значимые МСКТ-параметры для определения тяжести: пролапс орбитальной клетчатки ($p = 0,0009$), протрузия глазного яблока ($p = 0,001$), апикальное сгущение ($p = 0,019$), плотность $RBC_{\min}$ ($p = 0,004$), размеры НПМ ($p = 0,001$), ЛПМ ($p = 0,002$), МПМ ($p = 0,006$), длина ЗН ($p = 0,0001$), диаметр ЗН на 1 см от ЗП ($p = 0,01$), ширина слезной железы ($p = 0,0002$).

Выводы. Имеется существенная взаимосвязь между клиническими и рентгенологическими МСКТ-признаками, что позволяет разработать протокол обследования, необходимый для диагностики и лечения ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, мультиспиральная компьютерная томография орбит, орбитальная клетчатка.

Clinicoradiologic Relationships in Case of Grave's Orbitopathy

M.S. Sheremeta¹, N.J. Sviridenko¹, V.G. Lihvanceva²,
I.M. Belovanova¹, O.V. Remizov¹, A.I. Buhman¹, K.I. Tabeeva¹

¹ Federal Endocrinological Research Center, Moscow,

² Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Moscow

Purpose. To evaluate the relationship of clinical and radiologic findings in improving of diagnostics and amendment of the outcome.

Material and methods. 52 patients (104 orbital cavities) in the age of 18–61 years were examined. Patients with the clinical symptoms of Grave's orbitopathy were examined using ophthalmological evaluation and MSCT-visualization of orbital cavities.

Results. The most significant MSCT-parameters for the determination of severity are: prolapse of orbital fat ($p = 0.0009$), protrusion of eye bulb ($p = 0.001$), apical inspissions ($p = 0.019$), density of $RBC_{\min}$ ($p = 0.004$), size of external terminal membrane ($p = 0.001$), size of LRM ($p = 0.002$), size of MRM ($p = 0.006$), length of optic nerve ($p = 0.0001$), diameter of optic nerve in 1 cm from the macula ($p = 0.01$), width of lacrimal gland ($p = 0.0002$).

Conclusions. There is significant relationship between clinical and radiologic (MSCT) features. It lets develop the protocol of examination for diagnostics and treatment of Grave's orbitopathy.

Key words: Grave's orbitopathy, MSCT-visualization of orbital cavities, orbital fat.

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) определяется как аутоиммунное поражение мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц с вторичным вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы,

конъюнктивы, слезной железы) [1, 2]. ЭОП наиболее часто встречается при диффузном токсическом зобе (87%), реже — при аутоиммунном тиреоидите (3%) и может возникать при отсутствии тиреотоксикоза — 10% (эутиреоидная БГ) [1, 3]. Терапия ЭОП включает в себя комплекс стандартов лечения: уст-

Адрес для корреспонденции: Свириденко Наталья Юрьевне, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. Эндокринологический Научный Центр. E-mail: natsvir@nm.ru

ранение дисфункции ЩЖ (1), иммуносупрессивную терапию большими дозами глюкокортикоидов и/или лучевую терапию на область орбит (2), хирургическую декомпрессию или коррекцию положения экстраокулярных мышц (ЭОМ) и век (3) [12]. Следует иметь в виду, что терапия глюкокортикоидами или лучевая терапия эффективна только в раннюю, активную, фазу ЭОП в отличие от неактивной, “выгоревшей”, стадии [11], когда развился фиброз и лечение остается только за хирургами. Поэтому до начала лечения важно установить степень активности процесса в орбитах. Активная фаза отечной формы ЭОП может длиться до 18 мес, в то же время при миопатической форме она продолжается не более 4–6 мес [6].

Офтальмологический осмотр не всегда позволяет точно оценить степень активности и тяжести ЭОП. В этой связи визуализация мягких тканей орбиты может предоставить дополнительные критерии для выявления патологического процесса в орбитах. Целью работы явилась оценка взаимосвязи клинических и рентгенологических показателей поражения мягких тканей орбиты для усовершенствования стандартов диагностики ЭОП и прогнозирования эффективности лечения.

Материал и методы

Обследовано 52 пациента (104 глаза и орбиты) с диффузным токсическим зобом и ЭОП в возрасте от 18 до 71 лет, в том числе 14 мужчин и 38 женщин. В контрольную группу было включено 10 пациентов (20 глаз и орбит) без симптомов офтальмопатии и патологии ЩЖ. Офтальмологические исследования проводились в офтальмологическом отделении ЦКБ РАН (зав. — проф. В.Г. Лихванцева). Офтальмологические исследования соответствовали протоколу EUGOGO [5]. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [10, 13] и включала 7 параметров (2 симптома и 5 клинических признаков). Уровень по шкале CAS $\geq 3/7$ указывал на активность ЭОП. Тяжесть ЭОП оценивалась по классификации NOSPECS [14]. Наличие диплопии оценивалось по шкале Баха и Гормана [4]. Для визуализации тканей орбиты мы использовали объемно-динамическую мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). МСКТ орбит проводилась в отделении рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГУ ЭНЦ (зав. — д. м. н. О.В. Ремизов) на аппарате Siemens Emotion 16. Каждую орбиту оценивали в 3 проекциях: корональной, аксиальной, сагиттальной. Протокол МСКТ был разработан в ФГУ “ЭНЦ Росмедтехнологий” и включал измерение размеров орбиты, плотности ретробульбарной клетчатки (РБК) и хрусталика, размеров и плотности ЭОМ в разных срезах, размеров и плотности зри-

тельного нерва, размеров и плотности слезной железы. Всего было исследовано 38 параметров орбит у больных с ЭОП (табл. 1).

Учитывая то, что у одного и того же пациента глаза имели разную степень выраженности клинических симптомов ЭОП, обработка результатов исследования проводилась отдельно для каждого глаза (CAS) и каждой орбиты (МСКТ).

Определение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3) проводилось методом усиленной люминесценции с использованием автоматического анализатора Vitros (Johnson and Johnson). Границы нормы для базального уровня ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л, св. Т4 9,0–20,0 пмоль/л, св. Т3 — 4,26–8,1 пмоль/л. Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось с использованием сканера Hewlett Packard Image Point НХ датчиком с переменной частотой 7,5–10 МГц.

Статистическая обработка данных производилась с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk’s W-test), затем устанавливалась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена (Leven). Для проверки статистических гипотез был использован непарный t-тест Стьюдента и непарметрический критерий Манна — Уитни для оценки значимости межгрупповых различий по количественным признакам. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Клинические данные. В соответствии с классификацией NOSPECS и результатами клинических данных мы разделили пациентов на 3 группы по степени тяжести ЭОП: в 1-ю группу вошли больные с легкой степенью (17 глаз и орбит), во 2-ю — со среднетяжелой (23 глаза и орбиты), в 3-ю — с тяжелой степенью (12 глаз и орбит). Согласно клиническим данным в 3-й группе 6 человек (11,5%) имели угрозу потери зрения. Среди мужчин преобладали среднетяжелые и тяжелые формы ЭОП (35,7 и 42,8% соответственно), среди женщин — легкие и среднетяжелые формы (38,8 и 50,0% соответственно). В 1-й группе активность ЭОП отмечена у пациентов в 23 глазах (67,4%), во 2-й группе — у больных в 30 глазах (65,2%), в 3-й группе — в 22 глазах (91,7%). Среди всех больных (104 глаза) отсутствие активности по шкале CAS $\geq 3/7$ отмечено в 27,9%. В остальных 75 глазах (72,1%) клиническая активность по шкале CAS была более или равной 3/7.

Таблица 1. Протокол МСКТ орбит

Характеристика тканей орбит-	МСКТ параметры
Размеры орбиты	Апикальное сгущение: глубина, ширина, высота орбиты, протрузия глазного яблока
Плотность РБК и хрусталика	РБК: минимальная, максимальная плотность. Хрусталик: минимальная, максимальная плотность
Размеры и плотность ЭОМ	ВПМ: ширина аксиальная. ВПМ: корональная (максимальный размер). ВПМ: минимальная, максимальная плотность. НПМ: ширина аксиальная. НПМ: корональная (максимальный размер). НПМ: минимальная, максимальная плотность. ЛПМ: ширина аксиальная. ЛПМ: корональная (максимальный размер). ЛПМ: минимальная, максимальная плотность. МПМ: ширина аксиальная. МПМ: корональная (максимальный размер). МПМ: максимальная, минимальная плотность. Верхняя косая максимальная, минимальная плотность
Размеры и плотность зрительного нерва	Диаметр зрительного нерва у ЗП, на 1 см от ЗП, у вершины. Длина зрительного нерва. Коэффициент длина/диаметр зрительного нерва. Плотность зрительного нерва минимальная, максимальная
Размеры и плотность слезной железы	Слезная железа длина, ширина. Слезная железа минимальная, максимальная плотность

Примечание: РБК – ретробульбарная клетчатка, ВПМ – верхняя прямая мышца, НПМ – нижняя прямая мышца, ЛПМ – латеральная прямая мышца, МПМ – медиальная прямая мышца, ЗП – задний полюс.

Таблица 2. Параметры МСКТ, наиболее значимые для определения тяжести ЭО (104 орбиты)

МСКТ-параметры	Р для 1 гр. : 2 гр.	Р для 1 гр. : 3 гр.	Р для 2 гр. : 3 гр.
Апикальное сгущение	0,750	0,019	0,027
Ширина орбиты	0,003	0,005	0,430
Протрузия глазного яблока	0,001	0,001	0,010
РБК: минимальная плотность	0,004	0,440	0,150
ВПМ: ширина аксиальная	0,001	0,0008	0,320
НПМ: ширина аксиальная	0,015	0,001	0,029
НПМ: корональный максимальный размер	0,126	0,001	0,010
ЛПМ: ширина аксиальная	0,050	0,001	0,001
ЛПМ корональный максимальный размер	0,001	0,003	0,96
МПМ: ширина аксиальная	0,006	0,026	0,768
МПМ: корональный максимальный размер	0,018	0,015	0,399
Длина зрительного нерва	0,003	0,0001	0,040
Коэффициент длина/диаметр зрительного нерва	0,031	0,013	0,254
Слезная железа: ширина	0,128	0,0002	0,0738

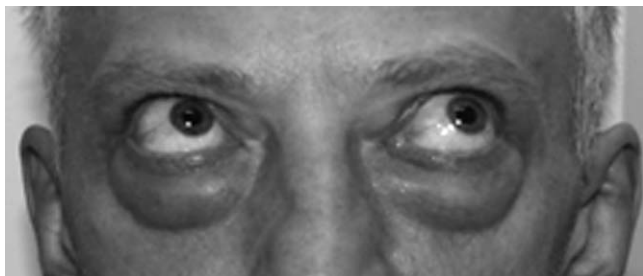


Рис. 1. Отечно-инфильтративная форма ЭОП.



Рис. 2. Миогенная форма ЭОП.



Рис. 3. Отечно-инфильтративная форма, активная фаза; увеличенные ЭОМ (стрелки нижние), расширенная верхнеглазничная вена (верхняя стрелка).

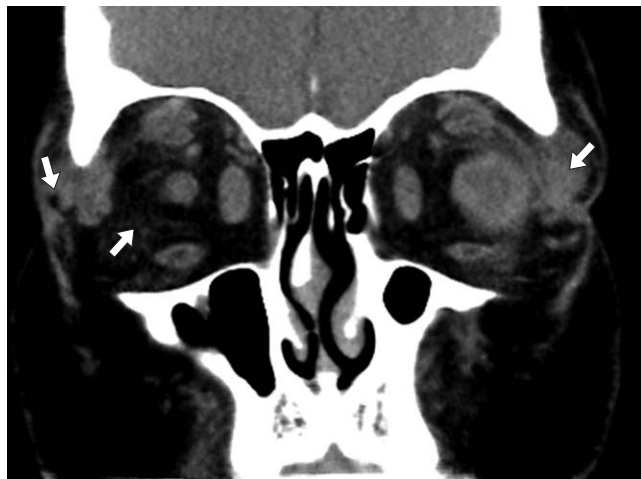


Рис. 4. Стадия перехода в фиброз; элементы фиброза (нижняя стрелка), увеличенные слезные железы (верхние стрелки).

Из 38 параметров МСКТ мы выделили 14, для которых установлена наиболее значимая связь с тяжестью ЭОП (табл. 2).

Среди 52 пациентов с симптомами ЭОП на основании клинко-рентгенологических данных (МСКТ) мы выделили отечно-инфильтративную форму у 92,3% (рис. 1), миогенную — у 5,8% (рис. 2), липогенный вариант — у 1,9%.

На основании МСКТ-данных активная фаза диагностирована в 26,9% орбит (рис. 3), переход в фиброз — 44,4% орбит (рис. 4), фиброз — 28,8% орбит (рис. 5). О наличии фиброза свидетельствовали повышение плотности ЭОМ (51–98 НУ, при норме до +50 НУ) и РБК (2–38 НУ, при норме — 110 НУ) и визуализация рубцовых изменений в ретробульбарных тканях.

Таким образом, сопоставление данных клинической активности по шкале CAS с результатами МСКТ 52 глаз и орбит, показало совпадение данных у пациентов, имеющих фиброз по МСКТ при отсутствии активности по шкале CAS (27,9 и 28,8% соответственно), за исключением одного пациента. Остальные 72,1% пациентов имели клиническую активность по шкале CAS, однако МСКТ-визуализация орбит позволила выделить пациентов, имеющих стадию перехода в фиброз (44,4%).



Рис. 5. Стадия фиброза; массивные участки фиброзной ткани (стрелки).

Обсуждение

По данным литературы, известно, что ЭОП имеет несколько периодов активности [11], которые включают: быстрое прогрессирование, максимальную активность и стабилизацию процесса. При этом симптомы ЭОП могут уменьшаться или оставаться неизменными. Симптомы активности и тяжести могут выглядеть аналогично. Тяжесть заболевания определяется степенью ретракции, проптоза, а также состоянием окружающих тканей, вовлечением ЭОМ, состоянием роговицы и зрительных функций, данными визуализирующих методов исследования и определением качества жизни пациента. Активность процесса наблюдается в момент развития и прогрессирования клеточной инфильтрации в ретробульбарных тканях до перехода в фиброз. Уменьшение воспалительных явлений и нарастание фиброза означает переход активной фазы в неактивную. После развития фиброза процесс остается стабильным, несмотря на то что у больного сохраняются выраженные явления ЭОП. На основании анализа динамики воспалительного процесса в орбитах американский ученый Rundle [8] спроектировал так называемую **Rundle's curve**.

Разграничение активности и тяжести ЭОП очень важно с клинических позиций, так как иммуносупрессивная терапия и/или облучение орбит будут эффективны только на ранней, активной стадии заболевания [12]. МСКТ обеспечивает визуализацию тканей орбиты, возможность рассчитать их плотность и создает объемную реконструкцию органа, что позволяет выявить патологические изменения в ретробульбарных тканях. В литературе утверждается, что КТ не дает представления об активности процесса (4), однако данные МСКТ позволили нам выделить активную фазу, фазу перехода в фиброз и закончившегося фиброза. Наши данные о клинической активности процесса совпали с данными МСКТ, тем не менее выявить стадию перехода в фиброз только на основании клинических данных не представляется возможным.

Выводы

1. Выявлена существенная взаимосвязь между клиническими и рентгенологическими (МСКТ) признаками ЭОП.

2. Впервые выделены 14 наиболее значимых (МСКТ) параметров, которые коррелируют с тяжестью ЭОП: ширина орбиты, апикальное сгущение, размеры ЭОМ, плотность РБК, длина зрительного нерва, диаметр зрительного нерва на 1 см от заднего полюса, ширина слезной железы.

3. Комплексное клиничко-рентгенологическое исследование позволило выявить отечно-инфилт-

ративную и миогенную форму (92,3 и 5,8% соответственно) и установить активность процесса в 26,9% случаев, стадию перехода в фиброз в 44,4%, фиброз в 28,8% случаев.

4. Включение МСКТ орбит в обследование пациента с ЭОП позволяет усовершенствовать протокол диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. 176 с.
2. Шамшинова А.М., Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. др. Функциональные симптомы поражения зрительной системы при эндокринной офтальмопатии. // Матер. VIII Моск. науч.-практ. нейроофтальмолог. конф. "Актуальные вопросы нейроофтальмологии". М. 2004. С. 37–38.
3. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocr. Rev. 2000. V. 21. P. 168–199.
4. Bahn R.S., Gorman C.A. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy // Endocr. Met. Clin. N. Am. 1987. V. 16. P. 391–407.
5. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment // Clin. Endocr. 2001. V. 55. P. 283–303.
6. Firbann M., Culthard A. Evaluation of technique for estimation of extraocular muscle // Br. J. Radiol. 2000. V. 13. P. 1282–1289.
7. Perros P., Dickinson A.J. Ophthalmopathy. In Werner's and Ingbar's The Thyroid – A Fundamental and Clinical Text, edn. 9, ch. 23B / Eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P. 474–487.
8. Rundle F.F. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy // Clin. Sci. 1945. V. 5. P. 177–194.
9. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M. et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach // Brit. J. Ophthalmol. 1989. V. 73. P. 639–644.
10. Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M., Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy // Clin. Endocrinol. (Oxford). 1997. V. 47. P. 9–14.
11. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach // Basel (Switzerland). 2007. P. 1–23.
12. Wiersinga W.M., Prummer M.F. An evidence-based approach to the treatment Graves' ophthalmopathy // Endocr. Met. Clin. N. Am. 2000. V. 29. N 2. P. 297–319.
13. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // Eur. J. Endocr. 2006. V. 155. P. 387–389.
14. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease // Am. J. Ophthalmol. 1977. V. 83. P. 725–727.