

Возможности прогноза и контроля лечения больных эндокринной офтальмопатией

**Ю.С. Щеголькова, М.И. Новых, В.И. Лазаренко, С.Г.
Кадричева, С.А. Догадин**

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н.,
проф. И.П. Артюхов; кафедра глазных болезней, зав. – д.м.н., проф.
В. И. Лазаренко; кафедра внутренних болезней №2, зав. - д.м.н.,
проф. Ю, А. Терещенко.

Резюме. Проведено комплексное исследование больных ЭОП с сочетанным применением клинического метода и системно-аналитического подхода. В результате дискриминантного анализа клинических показателей были выявлены статистически значимые предикторы, влияющие на результаты лечения ЭОП. Создано решающее правило для прогнозирования и контроля эффективности лечения больных ЭОП методом пульс-терапии.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, прогноз эффективности лечения

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) - прогрессирующее заболевание мягких тканей орбиты и глаза, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки [2].

За последние 25 лет произошел значительный прогресс в лечении ЭОП, но нередко результаты проведенного лечения являются недостаточными. Однако последние достижения в области лечения других иммунных заболеваний указывают на то, что селективный подход к лечению ЭОП может и должен быть реально определенной целью [4].

Патогенетическим методом лечения ЭОП является прием глюкокортикостероидов (ГКС), которые оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное, противоотечное действие.

Эффективность лечения глюкокортикостероидами, проводимого даже при адекватно выбранных схемах, не всегда оставляет удовлетворенными ни врача, ни

больного, так как нередко рецидивы заболевания [2]. По данным разных авторов, в 30 - 50 % случаев у больных ЭОП не отвечает на иммуносупрессивную терапию[5,6]. Более того, по данным С. Marcocci at all. (1987) положительная динамика при ретробульбарном введении ГКС отмечается только в 25% случаев. Это обусловлено многими факторами, к ним относят: степень компенсации функций щитовидной железы, стадию заболевания, дозу препарата и методику его введения.

Следует отметить, что в доступной нам литературе было найдено единственное сообщение о прогнозировании эффективности лечения больных ЭОП при проведении радиотерапии орбит [5].

Цель настоящего исследования – выявление наиболее значимых факторов для прогноза заболевания и оценки предполагаемого результата комплексного лечения больных ЭОП.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели исследования использовано сочетанное применение клинического метода и системно-аналитического подхода.

Наблюдали 53 больных ЭОП с отечной формой, находившихся на лечении в эндокринном отделении Краевой клинической больницы №1 (ККБ № 1) за период 2000-2005гг. Возраст больных был от 22 до 56 лет (мужчин 13 (25 %), женщин – 40 (75 %). Ранее у 35 (66 %) больных был выявлен диффузный токсический зоб, у 7 (13 %) - аутоиммунный тиреоидит, у 11 (21%) послеоперационный гипотиреоз. Все пациенты находились в состоянии эутиреоза в течение минимум 3 месяцев до начала лечения.

Проводили лечение глюкокортикостероидами в виде пульс-терапии (метипред внутривенно) с дальнейшей поддерживающей дозой преднизолонa по схеме. В комплекс лечения больных входили такие дополнительные методы лечения, как плазмаферез, магнитотерапия на область орбит, гирудотерапия, диуретические препараты и т.д.

Проанализированы клинические проявления заболевания, результаты офтальмологических и эндокринологических исследований.

Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию, экзофтальмометрию, УЗИ орбит, тонометрию, реоофтальмографию, определение зрительных вызванных потенциалов, электрофизиологические исследования, офтальмоскопию.

В эндокринологическом отделении ККБ №1 всем больным были проведены не только общие клинические исследования, но и определение гормонального и иммунного статуса.

Множество признаков, необходимых для анализа, сложность их структурно-динамических отношений предопределили применение в настоящем исследовании системно-аналитического подхода. Сочетание клинического метода и системного анализа при выполнении данного исследования потребовало создания специальной информационной модели, включающей параметры, всесторонне характеризующие больного.

Для анализа полученных данных был применен метод дискриминантного анализа, что было реализовано посредством использования программного пакета статистического анализа Statistica 6.0 for Windows. Критическое значение уровня значимости p принималось равным 0,05. Выбор метода дискриминантного анализа объясняется рядом его преимуществ, важных для достижения поставленной цели исследования. Данный метод позволяет изучать различия между двумя или более группами объектов по нескольким переменным. Таким образом, имеется возможность оценить силу влияния различных факторов на исход заболевания, а также прогнозировать эффективность лечения.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании изучены такие дискриминантные переменные, как возраст больных, длительность заболевания, данные офтальмологического

обследования (значение внутриглазного давления, экзофтальмометрии, толщина мышц по данным УЗИ, данные, полученные при проведении реофтальмографии, исследовании зрительных вызванных потенциалов). Были включены также следующие иммунологические показатели: содержание лейкоцитов, лимфоцитов, основных субпопуляций лимфоцитов – Т-клетки (СД3), Т-хелперы/индукторы (СД4), Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты (СД8), естественные киллеры (СД16), В-лимфоциты (СД72), HLA-DR лимфоциты, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Классифицирующей переменной были показатели эффективности терапии, определенные через 12 месяцев после проведенного лечения. Данные показатели определялись как зависимая переменная: «улучшение», и «без изменений или ухудшение» состояния.

В результате анализа показателей были установлены статистически значимые предикторы, влияющие на результаты лечения ЭОП. Оказалось, что на результаты курса терапии достоверно влияют: толщина экстраокулярных мышц или мышечный коэффициент, реографический коэффициент по Jantch, латентность компонента Р100 по данным ЗВП, а также, уровень СД3 лимфоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Показатель λ Уилкса (Wilks' Lambda) для предикторов

Исследуемая переменная	Значение λ Уилкса	F	p
Мышечный коэффициент	0,60	11,32	0,003
СД3 лимфоциты	0,68	7,64	0,01
латентность Р100	0,69	7,50	0,01
реографический коэффициент по Jantch	0,69	7,40	0,01

Наши данные частично согласуются с результатами, полученными С. В. Terwee at al. и (2005) также выделяющими мышечный коэффициент и уровень СД3 лимфоцитов достоверными предикторами исхода заболеваниями. Однако, в отличие

от упомянутых авторов, в нашем исследовании не обнаружено статистически значимого влияния на эффективность лечения данных экзофтальмометрии.

Оценив мощность дискриминации каждого из клинических признаков, с помощью дискриминантной функции, можно классифицировать ряд новых объектов, то есть по определенному набору клинических признаков, присущих тому или иному больному, с определенной степенью вероятности определить исход лечения.

Для прогнозирования и контроля эффективности лечения больных ЭОП, методом пульс-терапии, создано решающее правило:

$$Z = 1,03 \cdot X_{\text{МК}} + 1,06 \cdot X_{\text{РОГ}} + 0,82 \cdot X_{\text{ЛАТ}} - 1,09 \cdot X_{\text{СДЗ}} < 33,1,$$

где $X_{\text{МК}}$ – значение толщины экстраокулярных мышц по данным УЗИ;

$X_{\text{РОГ}}$ – реографический коэффициент по Jantch;

$X_{\text{ЛАТ}}$ – среднее значение латентности основного позитивного компонента Р100 по данным ЗВП;

$X_{\text{СДЗ}}$ – уровень СДЗ лимфоцитов.

В тех случаях, когда дискриминантная функция равна показателю $Z < 33,1$, то предполагается положительный эффект, а при величине $Z > 33,1$ – больной может быть отнесен к прогностически неблагоприятному классу.

Полученная математическая модель может применяться в клинической практике для определения рекомендаций по лечению пациентов ЭОП, основываясь на предсказании вероятности положительного или отрицательного ответа.

Таким образом, учитывая сложность вопроса о проведении рациональной глюкокортикоидной терапии ЭОП, вероятность развития осложнений, а также рецидивов заболевания и стероидорезистентных форм, необходимо до назначения глюкокортикостероидов выявлять больных, относящихся к группе риска.

Осуществление данного анализа для прогнозирования и определения вероятности неэффективности предполагаемого лечения позволит врачу

предпринять профилактические меры: провести сосудистую терапию, для изменения показателей функционального состояния сосудов, назначить, при необходимости иммунокоррекцию, или принять решение о выборе другого вида лечения ЭОП.

Abilities of prognosis and control of treatment in patients with thyroid-associated ophthalmopathy

**Yu.S. Schegolkova, M.I. Novyh, V.I. Lazarenko,
S.G. Kadricheva, S.A. Dogadin
Krasnoyarsk State Medical Academy**

The complex research of patients with thyroid-associated ophthalmopathy, in conjunction with clinical method and system-analytic approach, was done.

The significant predictors, which influence on treatment results of thyroid-associated ophthalmopathy were found with the help of discriminant analysis.

The decisive rule for prognosis and control of treatment efficiency by pulse therapy in patients with thyroid ophthalmopathy was determined.

Литература

1. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. (+CD). – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.: ил. - ISBN 5-272-00078-1.
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 176 с.: ил. – ISBN 5-9231-0447-4.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312с. 3-е издание. - ISBN 5-89084-013-4.
4. **Cawood T., Moriarty P., O'Shea D.** Recent developments in thyroid eye disease // B.M.J. – 2004. - Vol.329, N.7462. – P.385-390.
5. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy / C. B. Terwee et al. // Clin. Endocrinol. – 2005. - Vol.36, N.2. – P.145.
6. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves ophthalmopathy / M. Prummel et al. // Lancet. – 1993.- Vol.342. – P.949-954.