

Проведено скринінгове дослідження у 57 хворих з первинним гіпотиреозом на наявність офтальмопатологічних змін у очному яблуку. Окрім основних методів дослідження було проведено ОКТ макули та зорового нерву, флуоресцентна ангіографія сітківки, статична периметрія, дослідження чутливості рогівки за методом Радзиховського Б.Л., визначення порога електричної чутливості зорового нерву, реографія, а також МРТ кісток і м'язів орбіти у хворих на первинний гіпотиреоз. В результаті дослідження було виявлено, що у 12 хворих (21 %) спочатку відбуваються мінімальні зміни в сосудах кон'юнктиви, лімба у 9 хворих (16 %) і склери у 11 хворих (19 %), незначне зниження гостроти зору одного ока у 19 хворих (33 %) чи на обох очах 13 хворих (23 %), помірні зміни поля зору у 22 хворих (39 %) і даних ОКТ у 27 хворих (47 %). Особу увагу треба приділити змінам у макулярній ділянці, які у вигляді ознаки вікової макулопатії у 20 хворих (35 %) і макулодістрофії у 9 хворих (16 %) проявляються вже при легкому ступені гіпотиреозу.

**Ключові слова:** офтальмопатологія, макулопатія, макулодістрофія, первинний гіпотиреоз.

#### Summary

**Bezdetko P. A., Saveleva A. J., Babak J. A.** *Frequency and character of ophthalmology changes for patients with easy degree of weight of primary hypothyroidism.*

The screening examination of 57 patients with primary hypothyroidism was performed to detect ophthalmopathic alterations in the eyeball. Besides main survey methods such techniques as optical coherence tomography of the macula and the healthy nerve, Fluorescein angiography of the retina, spot-checking perimetry, Radzikhovskiy corneal sensitivity test, the detection of healthy nerve electrosensitivity limit and also magnetic resonance tomography of the orbital bones and muscles in patients with primary hypothyroidism were employed. The investigation provided evidence that 12 patients (21 %) initially developed minimal changes in the vessels of conjunctiva, 9 patients (16 %) developed changes in limbus and 11 (19 %) patients developed changes in sclera, slight decrease in quicksightedness in one eye was detected in 19 patients (33 %) or in two eyes in 13 patients (23 %), moderate changes in the visual field were registered in 22 patients (39 %) and the optical coherence tomography data in 27 patients (47 %). Special attention should be paid to the alterations in the macular part, which are manifested in the form of age-related maculopathy signs in 20 patients (35 %) and maculodystrophy in 9 patients (16 %) and are manifested yet in the mild degree of hypothyroidism.

**Key words:** ophthalmopathology, maculopathy, maculodystrophy, primary hypothyroidism.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Н.Г. Завгородня

УДК 617.7-07:616.44-008.61

## ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ СТЕРОИДНОЙ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

Н.С. Луценко, Н.Г. Завгородняя, О.А. Исакова,  
О.А. Рудычева, Н.Н. Коваленко, Е.А. Подвигина  
ГЗ "Запорожская медицинская академия последипломного  
образования"

#### Вступление

Вопросы медикаментозного лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) достаточно широко освещены в литературе, однако до сих пор нет единого мнения о тактике лечения данной патологии [1,3,4]. Это, прежде всего связано, с одной стороны, междисциплинарным подходом к лечению, требующим объединение усилий врачей как эндокринологов, так и офтальмологов, а с другой стороны, волнообразным течением заболевания (активная фаза сменяется стабилизацией процесса, ремиссией), что диктует необходимость своевременного и индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Исходя из современных представлений о патогенезе ЭОП, с целью воздействия на иммунный воспалительный процесс в тканях орбиты, используют средства, обладающие иммуносупрессивным эффектом. В качестве препаратов первой линии используют глюкокортикоиды, так как они обладают широким спектром действия на иммунную систему и оказывают выраженный противовоспалительный эффект. В литературе описаны различные схемы применения стероидов: перорально, ретробульбарно или парабульбарно, в виде пульс-терапии внутривенно или путем комбинации различных методов введения и сочетания с рентгенотерапией на область орбит. Однако клиническая компенсация на фоне лечения глюкокортикоидами не всегда сопровождается стойкой нормализацией иммун-

ных нарушений, поскольку эти препараты оказывают действие и на Т-супрессоры, и на Т-хелперы, не изменяя их соотношения. В связи с этим при снижении дозы препарата или его отмене могут возникать рецидивы заболевания. Одновременно с этим, назначение глюкокортикоидов в лечении эндокринной офтальмопатии без учета тяжести и активности заболевания может быть не только малоэффективным, но и небезопасным, так как их необоснованное применение может приводить как к развитию гормонорезистентных состояний, так и к развитию побочных эффектов [4,5,6,7]. Таким образом, несмотря на большое количество методов терапии ЭОП, результаты не всегда бывают положительными, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, совершенствования традиционных и поиска новых методов.

**Целью** исследования явилось оценка критериев эффективности стероидной пульс-терапии в лечении ЭОП с учетом тяжести и активности процесса.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 18 больных (36 глаз) с ЭОП умеренной тяжести в возрасте от 22 до 79 лет, из них 8 мужчин (44,5%), 10 женщины (55,5%). У всех пациентов ЭОП развилась на фоне гиперфункции щитовидной железы. Состояние эутиреоза у 14 человек (77,8%) достигнуто путем тиреостатической терапии, у 4 пациентов (22,2%) после проведения хирургического лечения (тотальная тиреоидэктомия) с последующей заместительной терапией. Стаж заболевания щитовидной железой составил от 6 до 36 месяцев, в среднем 17 месяцев. Пациенты наблюдаемой группы впервые обследованы у офтальмолога после подбора тиреостатической терапии и нормализации эндокринного статуса, несмотря на то, что клинические проявления офтальмопатии отмечались в данной группе в сроки от 6 до 24 месяцев, в среднем на протяжении 12 месяцев.

Всем обследованным больным проводилось определение степени тяжести ЭОП согласно классификации EUGOGO [5]. Оценка активности ЭОП основывается на клинических признаках воспаления по шкале клинической активности (CAS) [2].

Клинические проявления ЭОП у всех 18 пациентов в группе наблюдения соответствовали умеренной тяжести, однако активность процесса выявлена только у 6 человек (12 глаз, 33,3%), а у 12 больных (24 глаза, 66,7%) - неактивная форма.

Офтальмологический осмотр включал визометрию, периметрию, тонометрию, экзофтальмометрию, измерение размеров глазной щели, степени ретракции век, биомикроскопию и офтальмоскопию, тонометрию. Основываясь на рекомендации Европейской группы по изучению офтальмопатии Гейвса (EUGOGO) по применению пульс-терапии метилпреднизолоном в лечении активных форм офтальмопатии умеренного и тяжелого течения [4,6,7], 6 пациентам (12 глаз) с активной формой, которые составили основную группу наблюдения, была проведена внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг в течение 3 последовательных дней, с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг веса в течение 4 недель, и постепенным снижением дозы на 5 мг каждую неделю [7].

Оценка эффективности стероидной пульс-терапии проводилась с учетом субъективных и объективных данных.

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Проведен анализ субъективных и объективных признаков ЭОП, что представлено в таблице 1. Исходно в двух группах наблюдения пациенты практически не отличались по остроте зрения, уровню ВГД, величине диплопии и степени экзофтальма. Достоверное увеличение в 4,5 раза бальной оценки показателей активности ЭОП (по шкале CAS) выявлено у пациентов основной группы, а также достоверное увеличение частоты встречаемости субъективных признаков: слезотечение в 1,6 раза, светобоязнь в 3 раза, чувство инородного тела в 1,7 раза, отек и гиперемия век в 4 раза. В дальнейшем пациентам с активной формой ЭОП проведена пульс-терапия глюкокортикоидными препаратами. Критерием эффективности консервативного лечения служили исходные признаки, описанные выше.

Нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости субъективных признаков ЭОП до лечения, через 1 неделю и через 3 месяца после лечения, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика клинических признаков ЭОП в зависимости от активности процесса**

Признак	Неактивная форма n=24	Активная форма n=12
Субъективные признаки		
Слезотечение	6 (25,0%)	5 (41%)*
Светобоязнь	-	4 (33,3%)*
Чувство инородного тела	14 (58,3%)	12 (100%)*
Отек век	6 (25,0%)	11 (91,7%)*
Покраснение глаз	6 (25,0%)	12 (100%)*
Двоение	10 (41,7%)	4 (33,3%)
Объективные признаки		
Острота зрения	0,75±0,06	0,82±0,08
ВГД (мм рт.ст)	20,2±0,1	20,8±0,4
Активность CAS (баллы)	0,83±0,1	3,8±0,2*
Ширина глазной щели (мм)	11,5±0,8	12,0±0,9
Ретракция в/века (мм)	1,8±0,1	2,0±0,3
Ретракция н/века (мм)	0,7±0,1	0,7±0,2
Экзофтальмометрия (мм)	21,3±1,1	23,3±0,9*
Лагофтальм (мм)	0,8±0,2	1,2±0,4

Примечание: \*P<0,05 по сравнению с основной группой.

Таблица 2

**Динамика субъективных признаков ЭОП на фоне лечения**

Показатель	Частота встречаемости признака		
	До лечения n=12	Через 1 неделю n=12	Через 3 месяца n=12
Слезотечение	5 (41%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)*
Светобоязнь	4 (33,3%)	-	-
Чувство инородного тела	12 (100%)	4 (33,3%)*	3 (25,0%)*
Отек век	11 (91,7%)	3 (25,0%)*	1 (8,3%)*
Покраснение век	8 (66,7%)	-	-
Покраснение глаз	12 (100%)	6 (50,0%)*	5 (41,7%)*
Двоение	4 (33,3%)	3 (25,0%)	3 (25,0%)

Примечание: \*P<0,05 по сравнению с исходными показателями

Из таблицы 2 видно, что на фоне пульс-терапии стероидами уже через 1 неделю после начала лечения отмечается уменьше-

ние частоты встречаемости субъективных признаков воспаления таких как: слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела, отек и гиперемия век, а к моменту окончания лечения (3 месяца) они соответствуют исходным данным пациентам с неактивной формой ЭОП. Следует отметить, что на изменение частоты встречаемости диплопии проведенное лечение практически не оказывает никакого влияния.

Динамика изменения объективных признаков ЭОП на фоне лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Динамика изменения объективных признаков ЭОП на фоне лечения**

Показатель	До лечения n=12	Через 1 неделю n=12	Через 3 месяца n=12
Острота зрения	0,82±0,08	0,86±0,06	0,86±0,06
ВГД (мм рт.ст)	20,8±0,4	19,9±0,2	18,6±0,3
Активность CAS (баллы)	3,8±0,2	1,1±0,1*	0,5±0,08*
Ширина глазной щели (мм)	12,0±0,9	10,4±0,9	9,6±0,8*
Ретракция в/века (мм)	2,0±0,3	1,5±0,2	1,3±0,2*
Ретракция н/века (мм)	0,7±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2
Экзофтальмометрия (мм)	23,3±0,9	21,7±0,7	20,7±0,8
Лагофтальм (мм)	1,2±0,4	0,9±0,3	0,9±0,3

Примечание: \*P<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Представленные результаты показывают, что за период лечения острота зрения и уровень ВГД практически не изменялись. Уже через 1 неделю после пульс-терапии клиническая активность ЭОП уменьшилась в среднем на 2,7 балла, и к полному окончанию лечения составила всего 0,5 балла, что отражает эффективность проведенной терапии. Следует отметить, что на фоне лечения отмечалось постепенное уменьшение ширины глазной щели и величины экзофтальма через 1 неделю на 1,6 мм, через 3 месяца на 2,4 мм. Также произошло уменьшение величины лагофтальма на 0,3 мм, ретракции верхнего века на 0,5 мм и ретракции нижнего века на 0,2 мм.

Однако, несмотря на проводимую терапию, большая часть пациентов (66,7 %) не удовлетворены результатами лечения. Диплопия и экзофтальм, относящиеся к наиболее стойким ос-

таточным симптомам, которые вызваны необратимыми фиброзными изменениями орбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц, доставляют серьезное беспокойство и нарушают привычный уклад жизни, ограничивают выполнение профессиональных обязанностей, приводят к социальной изоляции из-за косметологических дефектов. Только у 2 больных 33,3% после пульс-терапии произошел полный регресс всех симптомов ЭОП и полное восстановление внешнего вида пациента.

#### Выводы

1. Субъективные признаки ЭОП умеренной тяжести - слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела, отек и гиперемия век отражают активность процесса и являются критерием эффективности проводимой пульс-терапии глюкокортикостероидами.

2. Применяемое консервативное лечение не оказывает значимого влияния на степень диплопии и полный регресс экзофтальма, поэтому данные объективные признаки не являются доминантными при оценке эффективности стероидной пульс-терапии.

#### Литература

1. Виноградская О. И. Эндокринная офтальмопатия: современные представления / О. И. Виноградская, Д. В. Липатов, В. В. Фадеев // *Офтальмология*. - 2009. - № 2. - С. 5-10.
2. *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy* / M.P. Mourits, M.F. Prummel, W.M. Wiersinga, L. Korneef // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. - 1997. - V. 47. - P. 9-14.
3. *Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers* / W.M. Wiersinga, P. Perros, G.J. Kahaly [e.a.] // *European Journal of Endocrinology*. - 2006. - V. 155. - P. 387-389.
4. *Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study*

/ C.M. Ng, H.K.L. Yuen, K.L. Choi [e.a.] // *Hong Kong Medical Journal*. - 2005. - V. 11. - P. 322-330.

5. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach - questions and answers* / editors W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly - [2nd, revised edition]. - 2010. - 286 p.

6. *High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy* / P.E. Macchia, M. Bagattini, G. Lupoli [e.a.] // *J. of Endocrinol. Investigation*. - 2001. - V. 24. - P. 152-158.

7. *High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy* / R. Kauppinen-Makelin, A. Karmi, E. Leinonen [e.a.] // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. - 2002. - V. 80. - P. 316-321.

#### Резюме

Луценко Н.С., Завгородняя Н.Г., Исакова О.А., Рудычева О.А., Коваленко Н.Н., Подвигина Е.А. Оценка критериев эффективности проводимой стероидной пульс-терапии у больных с эндокринной офтальмопатией.

Статья отражает результаты оценки критериев эффективности патогенетической терапии кортикостероидами у пациентов с активной формой эндокринной офтальмопатией (ЭОП) умеренной степени тяжести. Проведено изучение клинических признаков ЭОП, включающие субъективные и объективные критерии, у 18 больных (36 глаз). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от активности процесса. Основной группе 6 больных, 12 глаз с активной формой ЭОП была проведена пульс-терапия кортикостероидами. Субъективные признаки ЭОП умеренной тяжести - слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела, отек и гиперемия век отражают активность процесса и являются критерием эффективности проводимой пульс-терапии.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, пульс-терапия стероидами, консервативное лечение.

#### Резюме

Луценко Н.С., Завгородняя Н.Г., Исакова О.А., Рудычева О.А., Коваленко Н.М., Подвигина Е.А. Оцінка критеріїв ефективності стероїдної пульс-терапії у хворих на ендокринну офтальмопатію.

Стаття відображає результати оцінки критеріїв ефективності патогенетичної терапії кортикостероїдами у хворих на ендокринну офтальмопатію (ЕОП) середнього ступеня. Проведено дослідження клінічних

ознак ЕОП, які включають суб'єктивні та об'єктивні критерії у 18 хворих (36 очей). Всі хворі були поділені на групи в залежності від ступеня активності. Хворим основної групи (6 пацієнтів, 12 очей) була проведена пульс-терапія стероїдами. Суб'єктивні ознаки ЕОП такі як сльозотечія, світлобоязнь, відчуття стороннього тіла, набряк та почервоніння відображають активність процесу та являються критеріями ефективності пульс-терапії кортикостероїдами.

**Ключові слова:** ендокринна офтальмопатія, пульс-терапія стероїдами, консервативне лікування.

#### Summary

**Lutsenko N.S., Zavgorodnyaya, Isakova O.A., Rudycheva O.A., Kovalenko N.N., Podvigina E.A.** *Estimation efficiency criteria of pulse-therapy with glucocorticosteroids in patients with endocrine ophthalmopathy.*

The article presents the results of estimation efficiency criteria of pathogenetic glucocorticosteroids treatment with active stage of moderate severe endocrine ophthalmopathy (EOP). Research of EOP clinical features, including subjective and objective attributes was made at 18 patients (36 eyes). According to the clinical activity all patients were divided to groups. The main group (6 patients, 12 eyes) with active form of moderate severe EOP received glucocorticosteroid pulse therapy. Subjective attributes of EOP (lacrimation, photophobia, sense of foreign body, edema, hyperemia) reflect the process activity and evaluation of the medical treatment efficiency.

**Key words:** endocrine ophthalmopathy, pulse-therapy with glucocorticosteroids, medical treatment.

*Рецензент: проф., д.мед.н. А.М.Петруня*

# ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ