

Николюк А.М.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ ЕНДОКРИННОЇ ОФТАЛЬМОПАТІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. В роботі проведено дослідження зовнішніх симптомів, гемодинаміки орбіти і зорових функцій у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією. За даними офтальмологічного статусу пацієнтів розділили на 4 групи відповідно класифікації клінічних форм офтальмопатії А.Ф.Бровкіної – тиреотоксичний екзофтальм (49 пацієнтів), набряковий екзофтальм (32 пацієнта), ендокринна міопатія (15 пацієнтів) і перехідна група – 17 пацієнтів, у яких виявлялися окремі симптоми набрякової форми на тлі тиреотоксичного екзофтальму. Виявлено статистично достовірне збільшення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії у пацієнтів всіх груп, особливо виражене при переході тиреотоксичного екзофтальму в набряклий. Також реєструвалося зниження контрастної чутливості зорового нерва, особливо при набряковому екзофтальмі.

Ключові слова: ендокринна офтальмопатія, набряковий екзофтальм, ендокринна міопатія.

Вступ

В структурі очних захворювань ендокринна офтальмопатія (ЕО) посідає перше місце серед патологій орбіти. Не дивлячись на чисельні наукові праці, присвячені дослідженню імунного статусу хворих з ЕО, стану щитоподібної залози (ЩЗ) та частоти виникнення ЕО при різних видах патологій ЩЗ, морфо-функціональних змін та особливостей кровообігу тканин очниці та очного яблука, все ж розуміння етіопатогенезу ендокринної офтальмопатії поки що недостатнє [2,4,10]. В наш час ЕО розглядається як мульти-системне захворювання, що характеризується тріадою симптомів: порушенням функції ЩЗ, змінами в тканинах орбіти та локальним претібіальним набряком. Механізм розвитку специфічного комплексу орбітальних симптомів включає наступні практично рівноцінні фактори: збільшення об'єму екстраокулярних м'язів в результаті клітинної інфільтрації, збільшення об'єму орбітального жиру внаслідок порушення адипогенезу та набряк м'яких тканин очниці через надмірне накопичення глікозамінгліканів [12,13,15]. Особливе місце відводиться також порушенню венозного відтоку з очниці, який виникає природньо через збільшення об'єму тканин, особливо у верхівці орбіти [3].

Багаточисельність як наслідок клінічних симптомів ЕО та відсутність закономірності їх виникнення та регресії стали підставою для створення різноманітних систем класифікації ЕО: класифікація 1967 р. S.Wegner на сім класів та чотири стадії важкості патологічного процесу; сис-

тема NOSPECS (Donaldson) – що передбачала три ступені вираженості екзофтальму, пери-орбітального набряку, втягнення екстраокулярних м'язів, ураження рогівки та компресії зорового нерву. В 1991 р. K.Voergeren запропонував класифікацію LEMO, в якій кожна буква вказувала на зону орбітального ураження, а в 1992 р. Міжнародний комітет тиреологів увів класифікацію CAS, яка дозволяє визначати індекс активності ЕО. В країнах СНД набула розповсюдження класифікація А.Ф.Бровкіної (1983 р.), де розрізняють три клінічні форми: тиреотоксичний екзофтальм, набряковий екзофтальм та ендокринна міопатія. При першій формі спостерігають симптоми Дельрїмпля (розширення очної щілини), Грефе (відставання верхньої повіки при погляді донизу), надмірний блиск очей, тремор закритих повік. Рівень екзофтальму при цьому не перевищує 1–2 мм нормальні показники, як зазначає автор, функція екстраокулярних м'язів при цьому не порушена, не спостерігають також ураження рогівки та зорового нерва. Набряковий екзофтальм, який може виникати як первинно, так і слідом за тиреотоксичним, діагностують по зростанню рівня вистояння очних яблук на 4–5 мм, появою інфільтрації навколоочних тканин, інтермітуючого птозу, диплопії, хемозу кон'юнктиви. При цьому на фоні неповного змикання очної щілини можливе виникнення кератопатії, виразок рогівки, а в важких випадках – її розплавлення. Збільшення об'єму очорухових м'язів приводить до порушення рухомості ока, застійних явищ у верхівці орбіти, стискання зорового нерву.

При ендокринній міопатії, яку частіше діагностують у чоловіків, виникає ретракція верхньої повіки, диплопія на фоні прогресуючої косокості, незначний рівень екзофтальму. Багаторічний досвід показав практичність та доцільність цього поділу, який дає змогу оцінювати ступінь важкості ураження органа зору, а також частково прогнозувати перебіг хвороби та можливість виникнення ускладнень, що загрожують зоровим функціям [1].

Однак, наш досвід клінічних спостережень вказує на те, що не завжди можливо чітко визначити клінічну форму ЕО, симптоми, властиві одній формі, присутні при іншій клінічній формі або являються передвісниками переходу однієї форми в іншу, таке ускладнення як компресивна нейропатія, яка виникає при набряковому екзофтальмі, може спостерігатись при міопатії та в початкових проявах – при тиреотоксичному екзофтальмі. Питання більш чіткої диференціації клінічних форм ЕО потребує подальшого вивчення.

Мета – вивчити частоту виникнення зовнішніх симптомів ЕО, ураження очорухового апарату, порушення зорових функцій та гемодинаміки орбіти у пацієнтів з різними клінічними формами ендокринної офтальмопатії.

Матеріал і методи

Обстежено 113 пацієнтів – основна група (90 жінок, 23 чоловіка, віком 19–68 років, середній вік $39, 8 \pm 8,2$ роки) з ЕО на фоні різних видів дисфункції ЩЗ. Згідно ендокринологічного обстеження діагноз дифузно-токсичний зоб встановлено 95 пацієнтам (84%), аутоімунний тиреодит – 5 пацієнтам (4%), первинний або післяопераційний гіпотиреоз – 9 пацієнтам (8%), еутиреодний стан встановлено у 4 пацієнтів (4%). Час появи дисфункції щитовидної залози коливався від 1 місяця до 20 років, до групи обстеження увійшли пацієнти, у яких час появи перших симптомів офтальмопатії не перевищував 24 місяці.

Офтальмологічне обстеження включало: зовнішній огляд із виявленням основних симптомів ЕО (Грефе – відставання верхньої повіки при погляді донизу, Мебіуса – ослаблення конвергенції, Делрімплія – розширення очної щілини за рахунок ретракції повік, екзофтальму – вимірювали в мм екзофтальмометром Гертеля); функцію очорухового апарату оцінювали шляхом вимірювання поля взору в градусах по чотирьох меридіанах за допомогою дугового периметра; також виявляли птоз, диплопію, лагофтальм, порушення репозиції очних яблук, набряк повік; за

допомогою біомікроскопії виявляли білий або червоний хемоз кон'юнктиви, поверхневу кератопатію, виразки рогівки, симптом "хреста".

Функціональні дослідження зору включали візометрію, сферопериметрію на білий колір (в градусах по восьми меридіанах) та автоматичну кампіметрію з визначенням контрастної чутливості волокон сітківки та зорового нерва за допомогою автоматичного комп'ютерного периметра виробництва фірми Zeiss Humphrey Systems. Поріг контрастної чутливості при цьому виражається в децибелах (dB) для кожного з 19 квадратів в межах центральних 50 градусів поля зору, порівнюється з віковою нормою, різниця виражається у вигляді середнього відхилення (Mean Deviation – MD). Отже, від'ємне значення середнього відхилення означає зниження контрастної чутливості волокон сітківки і зорового нерва.

Гемодинаміку судин орбіти досліджували на доплеросонографі "Multigon 500 M" (США) з використанням лінійного датчика з частотою 4 МГц, параметри швидкості вимірювалися в см/с. В роботі оцінювали максимальну систолічну (systolic velocity – Vs), мінімальну діастолічну (diastolic velocity – Vd) швидкості кровотоку та індекс резистивності (resistivity index – RI) в очній артерії (ОА); у верхній очній вені (ВОВ) оцінювали максимальну швидкість кровотоку (Vs).

Структурні зміни очниці досліджували за допомогою комп'ютерної томографії та ультразвукового сканування (оцінювалися протяжність ретробульбарного простору, товщина екстраокулярних м'язів).

Ураження очей у всіх пацієнтів було двобічне, хоча у частини (10%) зміни були асиметричні. Отримані дані дали змогу поділити пацієнтів основної групи на чотири підгрупи в залежності від клінічної форми ЕО: тиреотоксичний екзофтальм – 49 пацієнтів (98 очей), набряковий екзофтальм – 32 пацієнта (64 ока), ендокринна міопатія – 15 пацієнтів (30 очей), та перехідна група – 17 пацієнтів (34 ока), у яких виявляли окремі симптоми набрякового екзофтальму на фоні незначної ретракції повік та невеликих (до 20 мм) показників екзофтальмометрії. В якості контролю бралися дані обстеження 20 пацієнтів (40 очей) з дифузно-токсичним зобом в стадії компенсації без ознак ураження органа зору.

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

Провідним симптомом ендокринної офталь-

мопатії являється екзофтальм, однак цей показник досить індивідуальний та залежить від анатомічних, генетичних, вікових та інших факторів [1]. В нашому дослідженні середній рівень екзофтальму по підгрупах становив: тиреотоксичний екзофтальм – 17,54±2,24 мм, набряковий екзофтальм – 23,65±3,6 мм, ендокринна міопатія – 18,28±1,76 мм, перехідна група – 20,18±1,98 мм. В контрольній групі цей показник склав 16,55±1,68 мм.

Як видно з табл.1, такі ознаки офтальмопатії як симптоми Мебіуса, Грефе, Делрїмпля спостерігалися у пацієнтів всіх підгруп з різною частотою. Об'єм рухів очних яблук (сумарне поле зору по чотирьох меридіанах в градусах) по підгрупах становив: тиреотоксичний екзофтальм – 210,47±2,73, набряковий екзофтальм – 192,71±3,49, ендокринна міопатія – 146,5±12,73, перехідна група – 204,04±4,83, контроль – 225,8±7,2. Як видно з результатів, зменшення об'єму рухів найбільше проявляється при міопатії. Це пояснюється значним збільшенням (в 2–2,5 рази) об'єму екстраокулярних м'язів, що підтверджено даними комп'ютерної томографії та УЗД сканування орбіти [6, 11]. При цьому у

пацієнтів розвивається стійка диплопія. Однак ураження окорухового апарату можна виявити і при тиреотоксичному екзофтальмі, що не характерно для нього згідно класифікації А.Ф.Бровкіної. Це проявляється ослабленням конвергенції, затрудненням репозиції очних яблук, тимчасовою диплопією у частини пацієнтів навіть при невеликому рівні вистояння очних яблук. Це можна пояснити тим, що початкові інфільтративні зміни орбітальних тканин локалізуються далеко в верхівці очниці, і не завжди чітко візуалізуються додатковими методами [8].

Результати дослідження зорових функцій представлені в таблиці 2. Як видно з результатів, середнє значення гостроти зору у пацієнтів з ЕО не відрізнялося суттєво від контрольних показників, однак знижувалася при розвитку компресивної оптикопатії у окремих пацієнтів до 0,3–0,5 при набряковому екзофтальмі та міопатії. Стандартна сферопериметрія виявляла незначне (на 5–7 градусів) звуження периферичних меж поля зору, наявність відносних центральних та парацентральных скотом у пацієнтів, особливо виражені при набряковому екзофтальмі та міопатії. Найбільш виражені зміни в порівнянні з контро-

Таблиця 1.

Частота виникнення симптомів ендокринної офтальмопатії у пацієнтів з різними клінічними формами ЕО

Симптом	Тиреотоксичний екзофтальм n=98	Набряковий екзофтальм n=64	Ендокринна міопатія n=30	Перехідна група n=34
Грефе*	62 (63%)	56 (87%)	6 (20%)	18 (53%)
Мебіуса*	48 (49%)	60 (94%)	24 (80%)	16 (47%)
Делрїмпля*	78 (79%)	57 (89%)	13 (43%)	22 (65%)
Птоз в/повіки*	3 (3%)	7 (11%)	-	2 (6%)
Набряк повік*	46 (47%)	42 (65%)	16 (53%)	19 (56%)
Диплопія**	2 (4%)	7 (22%)	14 (93%)	4 (23%)
Лагофтальм*	32 (33%)	50 (78%)	11 (37%)	12 (35%)
Порушення репозиції*	-	35 (55%)	24 (80%)	14 (41%)
«Білий» хемоз*	10 (10%)	44 (69%)	11 (32%)	10 (33%)
«Червоний» хемоз*	-	4 (6%)	-	-
Симптом «хреста»*	2 (2%)	20 (31%)	18 (60%)	4 (11%)
Кератопатія*	-	22 (34%)	3 (10%)	6 (18%)

*- кількість очей і % в підгрупі

** -кількість пацієнтів та % в підгрупі

Таблиця 2.

Стан функцій зору у пацієнтів з різними клінічними формами ендокринної офтальмопатії

	Тиреотоксичний екзофтальм	Набряковий екзофтальм	Ендокринна міопатія	Перехідна група	Контроль
Гострота зору	0,97±0,01	0,93±0,03	0,87±0,07	0,97±0,029	0,98±0,07
Сумарне поле зору (по 8-ми меридіанах в град.)	512±8,34	502,74±7,18	496,56±11,4	505,48±8,09	520,16±7,25
Контрастна чутливість MD (dB)	-1,50±0,49	-2,91±0,90	-2,37±1,97	-1,79±1,09	0,95±0,4

лем виявилися при дослідженні контрастної чутливості сітківки та зорового нерва – зниження чутливості в 2,5 рази у пацієнтів з тиреотоксичним екзофтальмом, в 3,5 рази з міопатією, в 4 рази з набряковим екзофтальмом. Як відомо, за контрастну чутливість відповідають волокна зорового нерву крупного діаметру, які першими страждають при компресії зорового нерву. Зниження контрастної чутливості у пацієнтів з тиреотоксичним екзофтальмом може означати початкову стадію оптикопатії [5,7]; прогресування набрякових явищ в орбіті та тривала компресія приводить до набряку зорового нерву, що може призвести до його послідувочої атрофії. При цьому всі зорові функції можуть раптово і значно погіршуватися.

Результати дослідження параметрів кровотоку в очній артерії та верхній очній вені представлені в таблиці 3.

Очевидно, що у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією виникають значні зрушення гемо-

динаміки, що виражається в збільшенні швидкостей артеріального кровотоку у всіх підгрупах. Це підтверджують дослідження інших авторів, в яких зміни пов'язують з виникненням аутоімунного "запалення" в тканинах очниці [9]. Так, А.Ф.Бровкіна та С.Новард виявили лімфоцитарну та макрофагальну інфільтрацію м'язової тканини в очниці; лімфоцити, в свою чергу, стимулюють продукцію глікозаміногліканів фібробластами ретробульбарних тканин і як наслідок збільшують їх гідратацію [12, 14].

В 1990-х роках з'явилась теорія, в якій основну роль в розвитку ЕО відводять антигенспецифічним механізмам з інфільтрацією тканин орбіти імунокомпетентними клітинами (Т- і В-лімфоцитами), що розпізнають рецепторний антиген (TSHR), спільний для щитовидної залози, ретробульбарної клітковини та екстраокулярних м'язів [13]. На цьому фоні загальний антиген може бути розпізнаний Т-клітинними рецепторами

Таблиця 3

Показники кровотоку судин орбіти у пацієнтів з різними клінічними формами ендокринної офтальмопатії

Показник	Тиреотоксичний екзофтальм	Набряковий екзофтальм	Ендокринна міопатія	Перехідна група	Контроль
Vs в ОА см/с	53,15±4,44*	58,98±4,84*	61,21±10,39*	65,70±7,41*	38,12±8,65
Vd в ОА см/с	14,06±1,76*	14,88±1,24*	15,5±4,11*	16,25±4,24*	12,14±3,48
RI в ОА	0,73±0,03*	0,74±0,03*	0,75±0,05*	0,78±0,04*	0,82±0,04
Vs в ВОВ см/с	8,25±4,86**	7,22±4,14**	7,65±3,78**	8,02±3,94**	9,24±2,68

* - коефіцієнт достовірності різниці <0,005 в порівнянні з контрольною групою;

** - коефіцієнт достовірності різниці <0,05 в порівнянні з контрольною групою.

на CD4+ T-лімфоцитах, які у відповідь можуть секретувати цитокіни, що ще більше підсилює імунну реакцію. Клітинна активація та локальна експресія молекул адгезії сприяють скупченню лейкоцитів та їх міграції до вогнища запалення [16]. В нашому дослідженні найбільші показники V_s та V_d визначалися у пацієнтів "перехідної" підгрупи, що вказує на виникнення активного запального процесу в очниці при переході тиреотоксичної форми екзофтальму в набряковий.

Наші дослідження також виявили зниження максимальної швидкості кровотоку в верхній очній вені, особливо у пацієнтів з набряковою формою офтальмопатії. Це підтверджує особливу роль венозного застою у патогенезі орбітального набряку, застійних явищ у верхівці орбіти, які проявляються зовні набряком периорбітальних тканин, білим та червоним хемозом кон'юнктиви, а при декомпенсації можуть бути причиною оптикопатії чи навіть вторинної глаукоми.

Результати УЗД сканування та комп'ютерної томографії ретробульбарного простору у пацієнтів основної групи виявили розширення ретробульбарного простору у пацієнтів з набряковою формою ЕО, а також збільшення діаметру одного-трьох окоорухових м'язів, яке виявлялося при набряковому екзофтальмі та міопатії.

Висновки

1. У пацієнтів з тиреотоксичним екзофтальмом виявляються симптоми, характерні для набрякової форми офтальмопатії – диплопія, обмеження рухів очного яблука, білий хемоз, порушення репозиції очних яблук, що може бути пов'язане з початковим набряком орбітальних тканин, який не виявляється методами візуалізації (УЗД, КТ).
2. Поріг контрастної чутливості зорового нерву знижується при всіх клінічних формах ЕО; найбільш виражене в порівнянні з контролем зниження контрастної чутливості, гостроти зору і сумарного поля зору виявлене при набряковому екзофтальмі та ендокринній міопатії.
3. У пацієнтів з ЕО виявлено порушення орбітального кровообігу в вигляді підвищення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, яке особливо виражене при переході тиреотоксичного екзофтальму в набряковий.
4. У пацієнтів із набряковим екзофтальмом та ендокринною міопатією виявлено зниження швидкості кровотоку у верхній очній вені внаслідок явищ венозного застою в очниці.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Николюк А.М.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. В работе проведено исследование внешних симптомов, гемодинамики орбиты и зрительных функций у пациентов с эндокринной офтальмопатией. По данным офтальмологического статуса пациентов разделили на 4 группы соответственно классификации клинических форм офтальмопатии А.Ф.Бровкиной - тиреотоксический экзофтальм (49 пациентов), отечный экзофтальм (32 пациента), эндокринная миопатия (15 пациентов) и переходная группа - 17 пациентов, у которых выявлялись отдельные симптомы отечной формы на фоне тиреотоксического экзофтальма. Выявлено статистически достоверное увеличение линейной скорости кровотока в глазной артерии у пациентов всех групп, особенно выраженное при переходе тиреотоксического экзофтальма в отечный. Также регистрировалось снижение контрастной чувствительности зрительного нерва, особенно при отечном экзофтальме.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, отечный экзофтальм, эндокринная миопатия.

FEATURES OF DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Nikolyuk A M

Abstract. The examination of external symptoms, orbital hemodynamic and visual functions in patients with thyroid-related ophthalmopathy was carried out in the research. According to the Brovkina's classification all patients by the ophthalmological signs were divided into 4 groups - thyrotoxic exophthalmos (49 patients), oedematic exophthalmos (32 patients), endocrine myopathy (15 patients) and intermediary group (17 patients), where isolated symptoms of oedematic form were observed in patients with thyrotoxic exophthalmos. The statistically reliable increase of linear blood flow velocities in the ophthalmic artery were revealed in patients of all groups, it was especially marked at transition of thyrotoxic exophthalmos to the oedematic form. A decrease of the optic nerve contrast sensitivity mostly at oedematic exophthalmos was also registered.

Key words: endocrine ophthalmopathy, edematous exophthalmos, endocrine myopathy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2004.-174 с.
2. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога// Клиническая офтальмология.-2000.-№1.-С.11-14.
3. Киселева Т.Н., Пантелеева О.Г., Шамшинова А.М. Кровоток в сосудах глаза и орбиты у больных эндокринной офтальмопатией // Вестник офтальмологии. - 2007. - N1. - С. 33-36.
4. Красас Г., Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии // Пробл. эндокринологии. - 2000. - Т.46. №1. С. 9-12.
5. Николук А.М. Визначення контрастної чутливості сітківки в ранній діагностиці ендокринної офтальмопатії// Офтальмологічний журнал. - 2007. - N3. - С. 36-39.
6. Опрюк Н.І., Доготар В.Б. Інформативність методів візуалізації в діагностиці, лікуванні та профілактиці ендокринної офтальмопатії // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2007. -N1. - С. 3-11.
7. Пантелеева О.Г., Куроедов А.В., Шамшинова А.М. и др. Морфофункциональные характеристики сетчатки и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. - 2006. - N4. - С. 25-28.
8. Alp M., Ozgen A., Can I. et al. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation// Br. J. Ophthalmol. 2000;84:1027-1030
9. Gerding M., Prummel M., Wiersinga W.. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters// Clin. Endocrinol.- 2000;52: 641-6.
10. Neufelder A., Joba W. Thyroid-associated eye disease //Strabismus.-2000.-No.2.-P.101-111.
11. Jankauskien J., Imbrasien D. Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy //Medicina (Kaunas) 2006; 42(11): 900-903.
12. Kahaly G., Forster g., Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease// Thyroid.-1998.-Vol.8.-No.4.-P.420-432.
13. Koumas L., Smith T., Phippe R. Fibroblast subsets in the human orbit: Th-1+ and Th-1- subpopulation exhibit distinct phenotypes //Eur.J.Immunol.-2002.-Vol.32/-No2.-P.477-485.
14. Kulig G., Pilarsma K. Znaezenie czastef adhezywnych w patogenezie oftalmopatii obrzeczowonaciekowej w przebiegu choroby//Klin.Oczna.-2001.-Vol.103,32-3.-P.147-150.
15. Kumar S.,Coenen M., Scherer P., Bahn R. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy// J.Clin.Endocrinol.Metab.-2004.-Vol.89.-P.930-933.
16. Mourits M., Koornneef L., Wiersinga W., Prummel M. et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach// Brit. J. Ophthal.- 1989.-Vol.73.-P. 639-644.