

# Аутоиммунная офтальмопатия в практике семейного врача (часть 2 – обзор литературы)

**В.И. Ткаченко<sup>1</sup>, Н.В. Выдыборец<sup>2</sup>, О.К. Бондарь<sup>2</sup>, М.В. Сидорова<sup>2</sup>, А.С. Вербивская<sup>2</sup>, Н.Ю. Ищенко<sup>2</sup>, И.О. Титина<sup>2</sup>, А.В. Островерхая<sup>2</sup>, О.Н. Баркар<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница»

Начало в журнале «Семейная медицина», № 1, 2013.

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и методах лечения аутоиммунной офтальмопатии, приведены основные положения Консенсуса Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (2008) относительно тактики врача общей практики–семейной медицины при данном заболевании. Показан собственный опыт применения пульс-терапии метилпреднизолоном при офтальмопатии Грейвса.

**Ключевые слова:** аутоиммунная офтальмология, диффузный токсический зоб, специализированный центр.

Лечение аутоиммунной офтальмопатии (АОП) является довольно непростой задачей. Несмотря на продолжающееся изучение патогенеза АОП поиск новых методов лечения успеха не принес. На данный момент согласно Консенсусу Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (2008) определено, что успех лечения зависит от следующих факторов – достижения эутиреоза при болезни Грейвса, отказе больного от курения (имеет значение даже уменьшение количества сигарет в день), степени тяжести АОП и активности процесса [1–8].

Оценка степени тяжести и активности АОП достаточно трудна, однако облегчает выбор принятия дальнейшего решения о тактике лечения [8].

## Оценка тяжести АОП:

- измерение ширины глазной щели (расстояние между краями век) у пациентов в положении сидя с фиксацией взгляда прямо вдаль;
- отек век (отсутствует/сомнительный, умеренный, тяжелый)<sup>1</sup>;
- покраснение век (есть/нет)<sup>1</sup>;
- инъекция конъюнктивы (есть/нет)<sup>1</sup>;
- хемоз (есть/нет)<sup>1</sup>;
- воспаление карбункулы (есть/нет)<sup>1</sup>;
- экзофтальм (измеряется в мм с помощью одного и того же экзофтальмометра Гертеля и с соблюдением одного и того же срединного межглазного расстояния у конкретного пациента);
  - субъективная оценка диплопии (0 – нет диплопии; 1 – возникает периодически, то есть при взгляде прямо только при усталости и пробуждении; 2 – непостоянная, только при взгляде в одну сторону; 3 – постоянная, то есть сохраняется в исходном положении и при чтении);
  - поражение мышц глазницы<sup>1</sup>;

- поражение роговицы (отсутствует/точечная кератопатия/ язва роговицы);

- поражение зрительного нерва (оценка остроты зрения, цветового зрения, полей зрения – при подозрении на компрессию зрительного нерва), ДЗН, относительного афферентного зрачкового дефекта (есть/нет).

Согласно Консенсусу Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (2008) принято считать, что лечение легкой степени АОП сводится к наблюдению и симптоматическим местным средствам (глазные капли, солнцезащитные очки) и может проводиться семейным врачом. Лечение среднетяжелой и тяжелой форм АОП должно проводиться в специализированных центрах, в активной фазе требуется применение иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами (ГК) и/или рентгенотерапии (суммарная доза не более 20 Гр за 10 сеансов), а в неактивной фазе – хирургическое лечение (табл. 1) [8, 10–12].

## Лечение среднетяжелой АОП

*Консервативное лечение, согласно Консенсусу, показано в активной фазе и включает следующие моменты [8, 10–12]:*

1. Терапией первого выбора при умеренной и активной АОП (по шкале активности CAS≥3/7) является пульс-терапия ГК (Ib, A), которую должны проводить в специализированных центрах (IV, C).
2. Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г (III, B).
3. До назначения пульс-терапии необходимо исключить нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. В дальнейшем необходимо наблюдение с целью раннего выявления побочных эффектов (IV, C).
4. Бисфосфонаты назначают при длительном (>3 мес) пероральном приеме ГК (средняя суточная доза > 5 мг преднизолона или эквивалента) (1a, A).
5. Рентгенотерапия показана пациентам с активной АОП и диплопией или ограничением подвижности глаз (Ib, A). Режим низких доз рентгенотерапии (суммарная доза – 10 Гр) также эффективен и лучше переносится, чем режим высоких доз рентгенотерапии (суммарная доза – 20 Гр) (Ib, A). Дозы >20 Гр использовать не рекомендуется (IV, C).
6. Необходимо осторожно использовать рентгенотерапию у пациентов моложе 35 лет и не следует назначать пациентам с тяжелой артериальной гипертензией (III, B).
7. Комбинация перорального приема ГК и рентгенотерапии дает лучшие результаты лечения, чем применение каждого вида лечения по отдельности (Ib, A), хотя прове-

Примечание: <sup>1</sup> – www.eugogo.org

Лечение АОП в зависимости от степеней тяжести и активности, рекомендуемое EUGOGO (IV, C)

Степень	Характеристика	Лечение
Легкая АОП	Случаи с незначительным ухудшением качества жизни, имеющие 1 или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ретракция века &lt; 2 мм;</li> <li>• незначительные изменения мягких тканей глазницы;</li> <li>• экзофтальм выше нормы для пола и расы &lt; 3 мм;</li> <li>• транзиторная диплопия или отсутствие диплопии;</li> <li>• поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями.</li> </ul>	В данной стадии АОП иммуносупрессивное и хирургическое лечение не показано.
Среднетяжелая АОП	АОП без угрозы потери зрения. Пациенты с умеренной АОП имеют 1 или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ретракция века ? 2 мм;</li> <li>• умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы;</li> <li>• экзофтальм ? 3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы;</li> <li>• непостоянная или постоянная диплопия.</li> </ul>	При существенном ухудшении качества жизни показано иммуносупрессивное (при активной АОП) или хирургическое (при неактивной АОП) лечение.
Тяжелая АОП	АОП, угрожающая потерей зрения (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы).	Требует экстренного лечения – пульс-терапия глюкокортикоидами и хирургическое лечение.

дено недостаточно рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущество комбинации внутривенного введения ГК и рентгенотерапии по сравнению с монотерапией ГК внутривенно (IV, C).

**Иммуносупрессивная терапия.** С целью иммуносупрессивной терапии наиболее эффективными являются ГК. Путь введения ГК может быть разнообразным – внутривенно в виде пульс-терапии, перорально, локально (ретробульбарно или субконъюнктивально), но последние клинические исследования показывают, что наибольшую эффективность и лучшую переносимость имеет внутривенная пульс-терапия ГК по сравнению с пероральной терапией (~80% ответивших против ~50%) [8, 10–12]. В табл. 2 показаны сравнительные результаты различных схем лечения.

Кроме того, было показано, что при пероральном приеме ГК оказываются эффективны примерно только в 33–63% случаев, особенно в случае изменений мягких тканей глазницы, недавно развившихся изменений глазодвигательных мышц и нейропатии зрительного нерва. Перорально лечение преднизолоном следует начинать с 1 мг/кг, суммарная доза – 4 г, не менее 12 нед. Главным недостатком перорального приема ГК является рецидив АОП как в случае отмены ГК, так и при снижении их дозы. Другой проблемой является достаточно частое развитие побочных эффектов, сопровождающееся риском развития остеопороза [1–5].

Ретробульбарные или субконъюнктивальные инъекции ГК считают мало эффективными и почти не используют [7, 8].

В настоящее время не доказано преимущество какого-либо режима внутривенного введения ГК (см. табл. 2), каждый имеет свои преимущества и недостатки, но согласно Консенсусу Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (2008) принято считать, что безопасной является суммарная доза метилпреднизолона 4,5–8 г на курс, улучшение наблюдают уже в первые 1–2 нед, полный курс должен длиться 12 нед [8, 10–12].

Хотя пульс-терапия ГК лучше переносится пациентами по сравнению с терапией таблетированными ГК, но при терапии высокими кумулятивными дозами ГК примерно у 0,8% пациентов было отмечено развитие острого поражения печени и летальной печеночной недостаточности [2].

Побочные эффекты, часто возникающие на фоне пульс-терапии, обычно не представляют угрозы для жизни человека. Среди них наиболее часто наблюдают: тахикардию, гиперемию лица, реже – нарушение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, гастрит, бессонницу, депрессию, изменение артериального давления, кушенигоидизацию. Частыми осложнениями пульс-терапии являются развитие интеркуррентных инфекций (вирусных и бактериальных), поэтому необходимо проводить их профилактику и соблюдать строгий режим во время проведения пульс-терапии [1–6].

Наиболее частой схемой пульс-терапии является схема по А.Ф. Бровкиной [1, 5–6]:

- 1-я нед – 1000 мг метилпреднизолона на 100–250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида вводят внутривенно капельно в течение 35–45 мин 3 дня подряд;
- 2–3-я нед – по 500 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед;
- 4–5-я – 250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед;
- 6–7-я – 125 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в нед;
- с последующим переходом на пероральный прием 1 мг/кг с постепенным уменьшением дозы по схеме.

Виноградская О.И., Фадеев В.В. и соавторы показали эффективность и безопасность использования 2 схем – метилпреднизолон 1000 мг ежедневно 5 дней подряд или ежедневно 5 нед подряд 1 раз в неделю. При этом первая схема была более эффективна, а вторую больные лучше переносили. Тем не менее схему ежедневной терапии следует применять только в условиях стационара под врачебным контролем, с частой оценкой биохимических параметров крови (печеночные пробы), давления, ЕКГ. Тогда как пульс-терапия в режиме 1 раз в неделю является более безопасной и может проводиться в амбулаторных условиях [3–4].

Нерешенным остается вопрос и о назначении преднизолона перорально в промежутках между внутривенным введением ГК и/или после окончания курса пульс-терапии [3–6].

*В неактивной фазе АОП иммуносупрессивная терапия не оказывает эффекта, показано только хирургическое лечение [7–9]:*

Рандомизированные клинические исследования по сравнению внутривенного введения метилпреднизолона и другого метода лечения или комбинированного лечения АОП

Рандомизированные группы		% ответивших			Ссылки
А	В	Группа А	Группа В	р	
Внутривенное введение метилпреднизолона <sup>1,+</sup> Рентгенотерапия на область орбит (РТ) <sup>2</sup> (n=41)	Преднизолон per os <sup>1,+</sup> РТ <sup>2</sup> (n=41)	88	63	<0,02	Marcocci et al., 2001
Внутривенное введение метилпреднизолона <sup>4,+</sup> Преднизолон per os <sup>5</sup> (n=25)	Преднизолон per os <sup>5</sup> (n=26)	84 <sup>*</sup>	58	0,039	Macchia et al., 2001
Внутривенное введение метилпреднизолона <sup>6</sup> (n=15)	Преднизолон per os <sup>7</sup> (n=18)	33 <sup>**</sup>	89	0,038	Kauppinen-Makelin et al., 2002
Внутривенное введение метилпреднизолона <sup>8</sup> (n=35)	Преднизолон per os <sup>9</sup> (n=35)	77	51	<0,01	Kahaly et al., 2005
Внутривенное введение метилпреднизолона + Преднизолон per os <sup>10</sup> (n=7)	Внутривенное введение метилпреднизолона + преднизолон per os <sup>10+</sup> РТ <sup>2</sup> (n=8)	29% <sup>+</sup>	87	0,04	Ng et al., 2005

Примечание: <sup>1</sup> – 15 мг/кг веса 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла. При этом каждый цикл состоял из двух инфузий, проводившихся через день с двухнедельным интервалом.

<sup>2</sup> – 20 Грей (Гр), разделенных на 10 доз, по 2 Гр в течение 2 нед.

<sup>4</sup> – 1 Гр в течение 2 последовательных дней недели – в течение 6 нед.

<sup>5</sup> – 60-80 мг ежедневно с уменьшением дозы в течение 4-6 мес.

<sup>6</sup> – 500 мг через день в течение 2 дней с последующим назначением преднизолона per os 40 мг в день в течение 1 нед, 30 мг – 1 нед, 20 мг – 1 нед, 10 мг – 1 нед. Этот цикл был повторен дважды с последующим назначением 10 мг в течение 4 нед с дальнейшим снижением и отменой препарата через 2 нед.

<sup>7</sup> – 60 мг ежедневно в течение 2 нед, затем – 40 мг в течение 2 нед, 30 мг – 4 нед и 20 мг – 4 нед с постепенным снижением дозы и отменой препарата через 8 нед.

<sup>8</sup> – 500 мг однократно в неделю в течение 6 нед, 250 мг однократно в неделю в течение 6 нед. Общий период наблюдения – 12 нед.

<sup>9</sup> – Стартовая доза 100 мг в день с последующим снижением на 10 мг в неделю. Общий период наблюдения – 12 нед.

<sup>10</sup> – 500 мг в течение 3 дней подряд с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг веса в течение 4 нед и снижением на 5 мг каждую неделю.

<sup>+</sup> – Субъективная оценка.

<sup>\*\*</sup> – Лечение одинаково эффективно. Данный символ указан в каждой группе пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении.

<sup>+</sup> – Изменения мягких тканей и подвижность глаз.

1. Время и последовательность хирургического вмешательства должны быть тщательно запланированы (IV, C).

При хирургической коррекции АОП необходимо соблюдать установленный порядок действий: декомпрессия орбиты, хирургия сосоглазия, вмешательство на веках одновременно или с последующей блефаропластикой (III, B).

2. Реконструктивную декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов с эутиреозом и неактивной (по крайней мере, в течение 6 мес) АОП (III, B).

3. Реконструктивную хирургию проводят только в специализированных центрах (IV, C).

#### Лечение тяжелой АОП

Лечение оптической нейропатии и повреждения роговицы включает [8, 12]:

- назначение ГК и хирургическая декомпрессия орбиты при оптической нейропатии являются единственными методами лечения, доказавшими свою эффективность (III, B);

- в качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии предпочтительно внутривенное введение высоких доз ГК (III, B);

- при недостаточной эффективности через 1–2 нед после терапии ГК или при развитии серьезных побочных эффектов проводят декомпрессию орбиты (IV, C);

- лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения, включает в себя следующие мероприятия: частое использование глазных мазей (без консервантов для пациентов с гипераллергией), увлажнителей, блефарографию и другие временные меры для заживления роговицы (IV, C); при неэф-

фективности изложенных выше мер необходимо решить задачу о системном назначении ГК или проведении декомпрессии орбиты (IV, C); при перфорации/изъязвлении роговицы к терапии присоединяют антибактериальные препараты и решают задачу об экстренной кератопластике или gluing (IV, C); при стабилизации процесса необходимо продолжить лечение, направленное на улучшение смыкания век, с целью предотвратить дальнейшее повреждение роговицы (IV, C);

- и терапия ГК, и декомпрессия орбиты должны проводиться в специализированных центрах (IV, C).

#### Данные собственных наблюдений

В эндокринологическом центре КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница» с мая 2012 года нами было пролечено с применением пульс-терапии ГК 18 пациентов с АОП средней и тяжелой степени, большинство составили мужчины (84%), средний возраст пациентов 52±4,2 года. У всех пациентов АОП была ассоциирована с диффузным токсическим зобом, у которых компенсация и/или оперативное лечение тиреотоксикоза не повлияли на уменьшение проявлений со стороны органа зрения.

У наблюдаемых больных диагностировали экзофтальм, симптомы диплопии, двоение, ощущение песка, нарушение объема движений глазных яблок.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее опрос, общий осмотр, осмотр окулиста с проведением экзофтальмометрии по Гертелю, определение тиреотоксического статуса, лабораторно-инструментальное

исследование (общие и биохимические показатели крови, МРТ, ЭКГ, при необходимости ФЭГДС).

Лечение включало применение пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг ежедневно 5 дней подряд с последующим переходом на пероральный прием 1 мг/кг с постепенным уменьшением дозы по схеме в течение 12 нед. Наблюдение проводилось в течение 1 нед после начала пульс-терапии, а также в динамике через 12 нед. Уже на 1 нед нами было отмечено уменьшение выраженности экзофтальма на 2–4 мм, положительная динамика по шкале активности CAS, снижение степени диплопии, увеличение объема движений глазных яблок, улучшение остроты зрения. Побочных явлений пульс-терапии у пролеченных пациентов не наблюдали. Улучшение было стойким и наблюдалось следующие 12 нед. Однако не все больные остались полностью удовлетворены результатом лечения в связи с наличием остаточных явлений – косоглазия и/или незначительного экзофтальма, которые относят к наиболее стойким остаточным симптомам. Таким больным потребовалось проведение повторного курса пульс-терапии, некоторым – в сочетании с курсом плазмафереза. Недостаточную эффективность проводимого лечения можно связать с поздним обращением больных и началом у них стадии фиброза, несерьезным отношением к влиянию на эффект лечения курения. В таких случаях больным было рекомендовано дальнейшее хирургическое лечение в специализированных центрах в три этапа (декомпрессия орбиты, хирургическая коррекция косоглазия, пластика век).

### ВЫВОДЫ

1. Все пациенты с АОП должны:
  - быть направлены в специализированный центр, за исключением случаев легкой АОП;
  - получить рекомендации по прекращению курения;

### Сведения об авторах

**Ткаченко Виктория Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 536-01-06. E-mail: [witk@ukr.net](mailto:witk@ukr.net)

**Выдыборец Неля Витальевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; (044) 483-39-04.

**Бондарь Ольга Кирилловна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; (044) 483-17-79

**Сидорова Мария Валерьевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1.

**Вербивская Анна Сергеевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1.

**Ищенко Нина Юльевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1.

**Титина Ирина Олеговна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

**Островерхая Анна Валерьевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

**Баркар Оксана Николаевна** – КЗ КОР «Киевский областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М., 2008.
2. Богомазова Е.В. Современные аспекты лечения аутоиммунной офтальмопатии // Медицинские новости. – 2003. – № 3. – С. 16–21.
3. Виноградская О.И., Кочетков П.А., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия – междисциплинарный подход. // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 46–51.
4. Виноградская О.И., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 52–58.
5. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике /Методические рекомендации. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 32 с.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литера, 2006. – С. 391–396.
7. Черенко С.М., Черенко М.С. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування хвороби Грейвса й аутоімунної офтальмопатії // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер: тиреологія. – С. 58–59.
8. 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. 273–285.
9. Bradley E.A., Bartley G.B., Garrity J.A. Surgical management of Graves' ophthalmopathy // Bahn R.S. (Ed). Thyroid Eye Disease. – Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001. – P. 219–34.
10. Marocchi 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. – № 86. – P. 3562–3567.
11. 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. – № 89. – P. 15–20.
12. Wiersinga W. EUGOGO. // Eur J Endocrinol. – 2006. – № 155. – P. 387–389.

Статья поступила в редакцию 23.04.2013