

ЕСИНА М. В., КУЗНЕЦОВА О. А., ЯМАШКИНА Е. И.,

БУРНАЕВА Ю. В., СОЛДАТОВ В. Н.

**ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ
СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аннотация. Проведен анализ распространенности эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении «РКБ № 4» г. Саранска. Распространенность ЭОП составила 26,6%. 85,7% пациентов с ЭОП находились в тиреотоксикозе, 4,8% – в гипотиреозе, 9,5% – в эутиреоидном состоянии. ЭОП в два раза чаще выявлялась у женщин.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, экзофтальм.

ESINA M. V., KUZNECZOVA O. A., YAMASHKINA E. I.,

BURNAEVA YU. V., SOLDATOV V. N.

**ANALYSIS OF PREVALENCE OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY
IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID PATHOLOGY**

Abstract. The analysis of the prevalence of endocrine ophthalmopathy (EOP) in patients treated in the endocrinology department of the Clinical Hospital No. 4 of Saransk was carried out. The prevalence of EOP was 26,6%. 85,7% of patients with EOP were in thyrotoxicosis, 4,8% in hypothyroidism, 9,5% in euthyroid state. The disease was two times more often diagnosed in women.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, diffuse toxic goiter, autoimmune thyroiditis, exophthalmos.

Введение. Эндокринная офтальмопатия – прогрессирующее аутоиммунное заболевание органа зрения, ассоциированное с патологией щитовидной железы. ЭОП является мультидисциплинарной проблемой, находясь на стыке эндокринологии и офтальмологии. Часто при эндокринной офтальмопатии лечение начинается несвоевременно, отсутствуют специализированные центры для комплексного, в том числе хирургического, лечения данных пациентов. В 80% случаев ЭОП встречается при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), в 10% – при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ) и в 10% – при эутиреоидном состоянии [1].

ЭОП страдает около 2% населения, частота встречаемости в 5-8 раз выше среди женщин, чем среди мужчин. Пики манифестации ЭОП – 40-45 лет и 60-65 лет [2].

Основой морфологических изменений при ЭОП является перестройка структуры мягких тканей орбиты: глазодвигательных мышц, ретробульбарной клетчатки, с вовлечением в процесс роговицы, зрительного нерва, а также придаточного аппарата глаза. В основе поражения ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц лежат иммунные реакции, где основными аутоантигенами являются рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ) [3]. В прогрессировании данных патологических процессов немаловажную роль играют орбитальные фибробласты. Активная фаза заболевания характеризуется инфильтрацией экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+, моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами. У пациентов с ЭОП отмечено повышенное количество циркулирующих фиброцитов в крови, которые со временем инфильтрируют мягкие ретробульбарные ткани, дифференцируясь в CD34+ орбитальные фибробласты, а далее – в адипоциты или миофибробласты. В то же время у здоровых лиц они дифференцируются в CD34– клетки [4].

Одним из провоцирующих факторов для прогрессирования ЭОП является курение. В мета-анализе Vestergaard [5] на результатах 25 исследований проанализирована взаимосвязь курения и риска развития патологии щитовидной железы. В исследовании Bartalena и соавт. [6] были проанализированы результаты лечения 450 курящих и некурящих пациентов с ЭОП. У 300 пациентов наблюдалась ЭОП средней степени тяжести, данной группе была проведена радиоiodтерапия (РЙТ) и трехмесячный курс терапии глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон – начальная доза 0,4–0,5 мг/кг/сут.). У 150 пациентов наблюдалась тяжелая степень ЭОП. Лечение данной группы пациентов: применение высоких доз оральных ГКС на протяжении 6 месяцев (начальная доза 80-100 мг/сут), а затем – лучевая терапия (кумулятивная доза – 20 Гр на один глаз в течение 2 недель). В первом случае прогрессирование ЭОП было выявлено у 4 пациентов из 68 некурящих и у 19 пациентов из 82 курящих, которым была проведена лишь радиоiodтерапия. Снижение активности ЭОП выявлено у 37 из 58 некурящих и у 13 из 87 курильщиков, которые подверглись РЙТ, а затем принимали преднизолон. Во втором случае 61 из 65 некурящих и 58 из 85 курильщиков ответили на лечение.

Кроме негативного влияния тиоцианата табака, который ингибирует активность Na/I - насоса, отвечающего за накопление йода в щитовидной железе, а также тиреоидной пероксидазы, в исследовании Sadeghi-Tari с соавт. [7] установлено негативное влияние курения на ретробульбарный кровоток. Скорость кровотока в верхней глазной вене была значительно ниже у курильщиков, чем у некурящих пациентов.

В активной стадии ЭОП в настоящее время применяют пульс-терапию глюкокортикостероидами. В систематическом обзоре и мета-анализе десяти

рандомизированных клинических испытаний Zhao и соавт. [8] сравнили лечение пациентов с ЭОП. Четыре исследования из десяти подтвердили преимущества назначения пульс-терапии в отличие от оральных ГКС. Еще в одном исследовании пациенты, которым была проведена пульс-терапия с орбитальной лучевой терапией отмечали снижение интенсивности и количества симптомов в более короткие сроки, нежели пациенты, которым также была проведена орбитальная лучевая терапия, но с оральными ГКС.

Еще одним методом лечения является орбитальная лучевая терапия. NicosiaL с соавт. проанализировали долгосрочную эффективность и токсичность орбитальной лучевой терапии в комбинации с системными стероидными препаратами [9]. Пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением ЭОП получали лучевую терапию в дозе 20 Гр в 10 фракциях, а также сопутствующую стероидную терапию. Регресс диплопии обнаружен в 32,5% случаев, восстановление движения глазного яблока у 42,5%.

Цель работы: оценить распространенность эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы среди пациентов эндокринологического отделения ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска.

Материалы и методы. Исследование имеет ретроспективный характер. Были проанализированы истории болезней пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении Республиканской клинической больницы № 4 г. Саранска с января 2019 по октябрь 2019 года. Диагноз эндокринной офтальмопатии был установлен 21 пациенту (из них у 14 женщин и 7 мужчин).

Проводилась оценка распространенности ЭОП при аутоиммунной патологии щитовидной железы, гендерные различия в распространенности ЭОП, анализировался тиреоидный статус пациентов, оценивались проводимые диагностические и лечебные мероприятия.

У всех пациентов были оценены антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ); показатели биохимического исследования крови: липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) в ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) в Ед/л, глюкоза в ммоль/л; показатели тиреограммы: тиреотропный гормон (ТТГ) в мкМЕ/мл, тироксин (Т4 св.) в пмоль/л, трийодтиронин (Т3 св.) в пмоль/л, антитела к рецепторам тиреотропного гормона (Ат к рТТГ) в Ед/л; антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат к ТПО) и антитела к тиреоглобулину (Ат к ТГ) в МЕ/мл; данные ультразвукового исследования щитовидной железы: объем в см³, наличие узловых образований. Также анализировалась проводимая терапия ЭОП.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Excel путем расчета средних арифметических величин (M) и ошибок средних арифметических величин (m). При сравнении двух величин с целью оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении «РКБ № 4» г. Саранска, аутоиммунная патология щитовидной железы (ДТЗ, ХАИТ) была выявлена у 79 пациентов. Диагноз эндокринной офтальмопатии выставлен 21 пациенту (14 женщинам и 7 мужчинам).

В 95% случаев эндокринная офтальмопатия была выявлена при ДТЗ, в 5% – при ХАИТ. Среди женщин ЭОП встречалась в 2 раза чаще, чем среди мужчин.

Средний возраст пациентов с ЭОП составил $43,9 \pm 9,39$ лет, у женщин средний возраст – $43,2 \pm 8,56$ года, мужчин – $44,6 \pm 10,83$ лет.

Среднее значение ИМТ у пациентов с ЭОП – $26,4 \text{ кг/м}^2$. 90,5% пациентов с ЭОП имели нарушения тиреоидного статуса: 85,7% пациентов находились в состоянии тиреотоксикоза, 4,8% в гипотиреозе. Лишь 9,5% пациентов с ЭОП были в эутиреоидном состоянии.

Диагноз эндокринной офтальмопатии у 9,5% пациентов выявлен при манифестации ДТЗ, у 90,5% пациентов – при рецидивах заболевания. У 14,28% пациентов с ЭОП в анамнезе – субтотальная резекция щитовидной железы по поводу ДТЗ, у 4,8% – радиоiodтерапия, однако несмотря на проводимую терапию у данных пациентов были выявлены рецидивы ДТЗ и усиление симптоматики ЭОП. Показатели тиреограмм и биохимических анализов крови обследуемых пациентов с ЭОП указаны в таблице 1.

Таблица 1

Показатели тиреограммы и биохимического анализа крови у пациентов с ЭОП

Показатель	Значение
ТТГ, мкМЕ/мл	$0,21 \pm 0,1$
Т4св, пмоль/л	$38,99 \pm 6,4$
Т3св, пмоль/л	$16,1 \pm 5,18$
Ат к ТПО, МЕ/мл	$692,45 \pm 39,61$
Ат к ТГ, МЕ/мл	$265,94 \pm 23,26$
Ат к рТТГ, Ед/л	$38,98 \pm 18,4$
ОХС, ммоль/л	$4,85 \pm 1,2$
ТГ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,57$
ЛПВП, ммоль/л	$1,16 \pm 0,14$
ЛПНП, ммоль/л	$2,88 \pm 0,47$
АлТ, Ед/л	$41,37 \pm 6,45$
Аст, Ед/л	$31,23 \pm 3,08$
Глюкоза, ммоль/л	$6,65 \pm 1,14$

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) средний объем щитовидной железы пациентов с ЭОП варьировал от 16 до 188 см³. Среднее значение составило 64,4±19,6 см³. В 19% случаев на УЗИ были обнаружены узловые образования в щитовидной железе.

Немаловажное значение в прогнозе ЭОП имеет своевременная диагностика. Так, на амбулаторном этапе 71,4% пациентов с ЭОП были осмотрены окулистом, в стационаре – 90,47%. Ультразвуковое исследование орбит проведено лишь 23,8% пациентов, а титр АТ к рТТГ определялся у 19% пациентов. Развернутый диагноз ЭОП с указанием стадии и фазы выставлен лишь у 23,8% пациентов.

Несмотря на то, что курение является независимым фактором прогрессирования офтальмопатии, 28% пациентов с ЭОП продолжали курить.

Пациенты с ДТЗ с целью достижения эутиреоидного состояния получали тиреостатическую терапию (тиамазол) в среднем 23,08 мг в сутки. Пациенты с ХАИТ получали левотироксин натрия в средней суточной дозировке 100 мкг.

По поводу ЭОП в активной стадии 23,8% пациентов была проведена пульс-терапия ГКС, 38% пациентов проводились сеансы плазмафереза.

Выводы. Распространенность эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы у пациентов эндокринологического отделения ГБУЗ РМ «РКБ № 4» составляет 26,6%. Эндокринная офтальмопатия в 95% случаев была выявлена при ДТЗ и в 5% случаев при ХАИТ. При оценке тиреоидного статуса 85,7% пациентов с ЭОП находились в тиреотоксикозе, 4,8% в гипотиреозе, 9,5% в эутиреоидном состоянии. Распространенность ЭОП у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин. УЗИ орбит проводилось только 23,8% пациентам, АТ к рТТГ определялись у 19,0% пациентов, развернутый диагноз ЭОП с указанием стадии и фазы выставлен у 23,8% пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н. Ю., Трошина Е. А., Фадеев В. В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 1. – С. 61–74.
2. Smelo J., Chynoranský M., Podoba J., Benejová Z., Blasková J., et al. Epidemiology of the endocrine orbitopathy [Электронный ресурс] // CeskSlovOftalmol. – 2006. – №62(6). – P. 373–380. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319168> (дата обращения 19.01.2020).
3. Neufelder A.E., Weetman A.P., Ludgate M., Bahn R.S. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [Электронный ресурс] // In: Prummel M. F., Wiersinga W. M.,

- Mourits M. P., Heufelder A. E. (eds): *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy*. – Boston: Springer, 2000. – Режим доступа: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4647-4_2 (дата обращения 19.01.2020).
4. Kozdon K., Fitchett C., Rose G. E., Ezra D. G., Bailly M. Mesenchymal stem cell-like properties of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy [Электронный ресурс] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – Vol. 56, № 10. – P. 5743–5750. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325413> (дата обращения 19.01.2020).
5. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders-a meta-analysis [Электронный ресурс] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146, N 2. – P. 153–161. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834423> (дата обращения 19.01.2020).
6. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L., Dell'Unto E., Bartolomei M. P., et al. Cigarette Smoking and Treatment Outcomes in Graves Ophthalmopathy [Электронный ресурс] // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129, № 8. – P. 632–635. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9786811> (дата обращения 19.01.2020).
7. Sadeghi-Tari A., Jamshidian-Tehrani M., Nabavi A., Sharif-Kashani S. et al. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease [Электронный ресурс] // *Eye*. – 2016. – Vol. 30, № 12. – P. 1573–1578. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540833> (дата обращения 19.01.2020).
8. Li-Quan Zhao, Dan-Yang Yu, Jin-Wei Cheng Intravenous glucocorticoids therapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and Metaanalysis [Электронный ресурс] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol.12, №.7. – P. 1177–1186. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629805> (дата обращения 19.01.2020).
9. Nicosia L., Reverberi C., Agolli L., Marinelli L., et al. Orbital Radiotherapy Plus Concomitant Steroids in Moderate-to-Severe Graves' Ophthalmopathy: Good Results After Long-Term Follow-Up [Электронный ресурс] // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. e84427. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408739> (дата обращения 19.01.2020).