

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2011
УДК 617.7-02:616.43/45

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
АУТОАНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ**

*В.Г. Лихванцева¹, Н.Ю. Свириденко², Е.А. Руденко¹,
О.А. Гонтюрова¹, В.А. Выгодин³*

Центральная больница РАН¹
ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий²
ФГУ ГНЦ профилактической медицины Федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской помощи³, г. Москва

Авторы провели сравнительный анализ клинических проявлений эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от факта присутствия антител к тиреопероксидазе и их отсутствия. В работе представлены прямые доказательства, подтверждающие, что персистенция аутоантител к тиреопероксидазе отягощает клинические проявления эндокринной офтальмопатии. В группе пациентов-носителей антител к ТПО выше экзофтальм, более выражены отеки век и глазодвигательные нарушения. Клинические данные подтверждены данными мультиспиральной компьютерной томографии.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, клинические проявления, тиреопероксидаза, экзофтальм.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – это аутоиммунное заболевание орбиты, ассоциированное с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ) [1-3]. Спектр антител (АТ) при аутоиммунной патологии ЩЖ довольно широк. В него входят АТ к тиреоглобулинам (ТГ), к тиреопероксидазе (ТПО), к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) [1-11]. Принято мнение о том, что определение АТ к ТГ и ТПО при ЭОП не имеет практического значения. Между тем, опыт показывает, что это утверждение неверно [2]. Персистенция АТ к ТПО существенно отягощает клинические проявления ЭОП. В связи с чем, целью настоящей работы было изучение особенностей клиники ЭОП у пациентов – носителей АТ к ТПО с болезнью Грейвса (БГ).

Материал и методы

Наблюдали 41 пациента (82 орбиты) с БГ, получавших на протяжении 1 года

тиреостатики, а затем – радиоiodтерапию (РЙТ). Мониторинг осуществляли на протяжении двух лет.

Болезнь Грейвса диагностировали на основании клинического симптомокомплекса, данных УЗ-диагностики и лабораторных показателей.

Уровень АТ к ТПО определяли с помощью анализатора ARCHITECT (Abbott, США, методом иммунохемилюминесцентного анализа). Референтные границы нормы: ≤ 35 МЕ/мл.

ЭОП верифицировали на основании триады симптомов: периорбитальных отеков век, экзофтальма и глазодвигательных нарушений. Визуализацию орбит осуществляли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ, "Siemens Emotion 16"). Каждую орбиту оценивали в 3-х проекциях: аксиальной, корональной, сагитальной.

Особенности клиники у лиц-носителей АТ к ТПО изучали, сравнивая

посимптомно проявления ЭОП, анамнестические и инструментальные данные с аналогичными показателями в группе серонегативных лиц с БГ.

Статистический анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что частота обнаружения АТ к ТПО в сыворотке крови (СК) пациентов с БГ и симптомами ЭОП составляла 56% (n=41 пациент). По результатам иммунохемилюминесцентного анализа все пациенты были разделены на 2 группы. I группу составили 18 пациентов (36 глаз), у которых АТ к ТПО в крови отсутствовали (АТ-негативные лица, 15 женщин -83,3%, 3 мужчин - 16,7%). II группа была представлена 23 пациентами (46 глаз), у которых определялись в крови АТ к ТПО (АТ-позитивные лица, 21 женщина - 91,3%, 2 мужчин -8,7%).

Группы были сопоставимы по количеству включенных пациентов, одинаково распределялись по полу и возрастному составу. В обеих группах преобладали женщины (83,3% и 91,3%, соответственно, p=0,444). В I группе лица ≤ 30 лет составляли 16,7% (3 человека), во II - 21,7% (5 человек, p=0,68830); возрастной диапазон в

группах варьировался от 17 до 67 лет.

Случаи синхронной атаки ЭОП и ДТЗ распределялись среди АТ-позитивных и АТ-негативных лиц как: 52,2% и 22,4% (p=0,4). Однако все (100%) пациенты (4/18 человек, 11,1%), у которых ЭОП опережала клинику ДТЗ (p=0,00308 по сравнению со II группой) вошли в I группу (АТ-негативные). Присутствие указанной подгруппы нашло отражение на общей средне-групповой продолжительности интервала между атакой ЭОП и БГ: он стал достоверно короче (для сравнения: $M^I_{cp}=4,33\pm 1,26$ мес., $M^{II}_{cp}=9,35\pm 2,16$ мес., p=0,0482).

Клинические проявления ЭОП среди АТ-позитивных и АТ-негативных к ТПО лиц настолько различались, что это отражалось на выборе врача-специалиста, к которому они предпочли обратиться за помощью. Пациенты II группы обращались за помощью исключительно к эндокринологам, несмотря на тот факт, что изменения внешнего вида глаз присутствовали в их жалобах. В то время, как каждый шестой пациент I группы (16,7%) обращался вначале к окулисту, а уже затем - к эндокринологу, при этом, средняя продолжительность интервала с момента появления первых признаков ЭОП до обращения к специалисту из-за слабой активности достигала порой двух и более лет ($M_{cp} = 24,0\pm 4,6$ мес.) (табл. 1).

Таблица 1

Частота первичного обращения к специалистам пациентов-носителей АТ к ТПО

	1 группа (нет АТ к ТПО)	2 группа (есть АТ к ТПО)	P – достовер- ность различий
Симптомы ЭОП выявлены окулистом, направившим пациента к эндокринологу	16,7%	0,0 %	0,0003 < 0.001
Симптомы ЭОП выявлены эндокриноло- гом, направившим пациента к окулисту	72,2%	100%	0,0000 < 0.001
Симптомы выявлены больным	77,8%	69,6%	н/д
Всего пациентов: 41	18	23	

За счет этого продолжительность интервала между манифестацией ЭОП и началом лечения ДТЗ в I группе оказалась достоверно длиннее, чем во II группе ($M^I_{cp}=6,66 \pm 1,53$ мес и $M^{II}_{cp}=1,03 \pm 0,31$, соответственно, $p=0,0003$). На наш взгляд, это можно объяснить несколькими моментами. Известно, что ЭОП – «золотой» маркер ДТЗ. Там, где уже признаки ЭОП имеют место, эндокринолог верифицирует ДТЗ на уровне субклиники. Однако этого не происходит в случае, если признаки ЭОП отсутствуют. Существует довольно широкий ряд аутоиммунной патологии ЩЖ, протекающей с дисфункцией и/или без нее. И эндокринолог вынужден про-

водить дифференциальную диагностику. Это, по-видимому, приводит к затягиванию продолжительности этапа диагностики. Продолжительность интервала между появлением первых клинических признаков ЭОП и началом лечения собственно ЭОП за счет слабой активности ЭОП (на уровне субклиники, ≤ 3 балла по CAS) в I группе также оказалась достоверно длиннее, чем во II группе ($M^I_{cp}=19,73 \pm 3,61$ мес. и $M^{II}_{cp}=7,45 \pm 1,35$ мес., соответственно, $p=0,0038$).

Характер и спектр жалоб, предъявляемых окулисту пациентами I и II групп, существенно различались (табл. 2).

Таблица 2

Частота и спектр жалоб, предъявляемых пациентами-носителями АТ к ТПО

Жалоба :	1 группа (нет АТ к ТПО)	2 группа (есть АТ к ТПО)	достоверность различий -р
Слезотечение	22%	34,5%	0,212, н/д
Светобоязнь	16,7%	39,1%	0,024, $p<0,05$
Изменение внешнего вида	83,3%	100%	0,0003, $p<0,001$
Чувство рези, песка в глазах	27,8%	47,8%	0,061, $p<0,1$
Отеки вокруг глаз	33,3%	73,4%	0,0003, $p<0,001$
Боли при движении глаз	11,1%	17,4%	н/д
Красноту глаз	38,9%	60,9%	0,05, $p\leq 0,05$
Давление за глазом	38,9%	21,8	0,09, $p<0,1$
Постоянные боли в ор- бите	11,1%	4,4%	0,24, н/д
Косоглазие	11,1%	0%	0,003, $p<0,01$

Все пациенты-носители АТ к ТПО (100%) жаловались на изменение внешнего вида, которое в подавляющем большинстве случаев проявлялось отеками вокруг глаз (73,4% против 33,3%, $p<0,001$) и краснотой глаз (60,9% против 38,9%, $p\leq 0,05$). Серонегативных пациентов реже беспокоили отеки и краснота глаз. Зато в их жалобах на изменение внешнего вида присутствовало косоглазие (11,1% против 0%, $p<0,01$). Каждый третий пациент жаловался на чувство давления за глазом

(38,9% против 21,8%, $p<0,1$). Среди 11 наиболее часто встречающихся глазных симптомов, ассоциированных с тиреотоксикозом, достоверно чаще у пациентов-носителей АТ к ТПО выявлялись симптомы Краусса (68,6% против 38,9%, $p<0,01$), Кохера (52,2% против 22,2%, $p<0,01$), Зенгера (91,3% против 67,7%, $p<0,01$) и Жоффруа (34,8% против 16,7%, $p<0,1$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота и спектр глазных симптомов тиреотоксикоза, выявляемых у пациентов-носителей АТ к ТПО на первом визите

Симптомы	1 группа (нет АТ к ТПО)	2 группа (есть АТ к ТПО)	достоверность различий -р
Симптом Краусса	38,9%	68,6%	0,006, p<0,01
Симптом Дальримпля	61,0%	60,1%	н/д
Симптом Грэфе	33,3%	43,8%	0,18, н/д
Симптом Кохера	22,2%	52,2%	0,005, p<0,01
Симптом Мебиуса	72,2%	69,6%	н/д
Симптом Штельвага	61,1%	69,6%	н/д
Симптом Зенгера	67,7%	91,3%	0,005, p<0,01
Симптом Жоффруа	16,7%	34,8	0,063, p<0,1
Симптом Еллинека	16,7%	13,4%	н/д
Симптом Розенбаха	38,9%	47,9%	н/д
Симптом Бостона	27,8%	37,8%	н/д

Ниже представлена расшифровка этих симптомов:

Симптом Кохера – отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вниз, верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко.

Симптом Жоффруа – отсутствие морщин на лбу при взгляде вверх.

Симптом Зенгера – мягкая, подушкообразная припухлость верхнего века (отечность верхнего века).

Симптом Краусса – усиленный блеск глаз.

Большая частота обнаружения глазных проявлений, ассоциированных с тиреотоксикозом, во II группе была, по видимому, также одним из факторов, способствующих более ранней диагностике и своевременному началу лечения ДТЗ (см выше) носителей – АТ к ТПО.

Сравнительный анализ клинических проявлений собственно ЭОП, ключевыми симптомами которой служит триада: периорбитальный отек век, экзофтальм и глазодвигательные нарушения, дополнил особенности клиники в группах. Оказалось, что у носителей АТ к ТПО достоверно более выражены периорбитальные отеки век (средне-интегральный показатель в баллах для верхнего века: $M^{II}_{cp} =$

$0,98 \pm 0,7$, против $M^I_{cp} = 0,69 \pm 0,1$ балл, $p = 0,019, p < 0,05$; для нижнего века: $M^{II}_{cp} = 0,59 \pm 0,1$, против $M^I_{cp} = 0,22 \pm 0,1$ балл, $p = 0,006, p < 0,01$). Экзофтальм по данным экзофтальмометрии и результатам МСКТ оказался также достоверно более высоким во II группе, т.е. у носителей АТ к ТПО ($M^{II}_{cp} = 21,4 \pm 0,5$ мм против $M^I_{cp} = 19,6 \pm 0,6$ мм, $p = 0,027, p < 0,05$). Известно, что в основе экзофтальма лежит отек ретробульбарной клетчатки (РБК) и ЭОМ. Увеличение объема этих структур выталкивает глазное яблоко из орбиты. МСКТ позволила выявить некоторые различия на этом уровне, так, минимальная и максимальная плотность РБК к 0 визиту во II группе оказалась более низкой, чем в I группе ($M^{II}_{cp} = -100,4 \pm 2,1$, против $M^I_{cp} = -94,4 \pm 2,4$ едН, $p = 0,06$; и $M^{II}_{cp} = -51,3 \pm 2,1$, против $M^I_{cp} = -39,7 \pm 4,3$ едН, $p = 0,04, p < 0,05$, соответственно). Это указывало на более выраженный отек РБК у носителей АТ к ТПО и объясняло причины более высокого экзофтальма в их группе.

Мы проанализировали вклад глазодвигательных мышц в формирование экзофтальма по МСКТ-данным. Достоверной межгрупповой разницы на 0 визите в размерах нижней прямой (НПМ,

$M^I_{cp}=10,2\pm 0,4$ мм против $M^{II}_{cp}=9,5\pm 0,4$ мм; $p=0,2$, н/д), латеральной прямой (ЛПМ, $M^I_{cp}=4,2\pm 0,3$ мм против $M^{II}_{cp}=4,2\pm 0,2$ мм) и медиальной прямой мышцы (МПМ, $M^I_{cp}=5,5\pm 0,3$ мм против $M^{II}_{cp}=5,8\pm 0,4$ мм; н/д) не получено. Исключение составляла верхняя прямая мышца (ВПМ). Ее размеры в сагиттальной проекции оказались достоверно выше во II группе: $M^I_{cp}=5,2\pm 0,3$ мм против $M^{II}_{cp}=4,3\pm 0,3$ мм ($p=0,037$, $p<0,05$). При этом суммарный мышечный индекс (СМИ), отражавший изменения всех ЭОМ, имел вполне сопоставимые значения: $M^I_{cp}=28,1\pm 1,5$ мм против $M^{II}_{cp}=28,6\pm 1,0$ мм (н/д). Представляет научный интерес тот факт, что каждый 5-й пациент-носитель АТ к ТПО имел увеличенную слезную железу по УЗИ и МСКТ-данным (23,5% случаев против 6% в группе сопоставления, $p=0,05$).

Глазодвигательные (ГДН) нарушения в группах были оценены по результатам диплопии. В этом аспекте среднеинтегральный внутригрупповой показатель диплопии, оцененный в баллах по шкале Гормана, оказался достоверно более высоким у пациентов-носителей АТ к ТПО ($M^{II}_{cp}=1,33\pm 0,29$ баллов против $M^I_{cp}=0,74 \pm 0,12$ балла, $p=0,073$, $p<0,1$). Это свидетельствовало о большем вовлечении в процесс мышц. Однако при последовательной оценке ГДН по 9 основным направлениям, включая конвергенцию, было обнаружено, что разница между обеими группами по этому показателю касается исключительно ограничений движения глаза кверху-кнаружи ($M^{II}_{cp}=11,6\pm 3,2$ градуса против $M^I_{cp}=4,6\pm 1,2$ градуса, $p=0,0437$, $p<0,05$). Мы полагаем, что дисфункции ЭОМ могли быть вызваны увеличением слезной железы, расположенной под верхним орбитальным краем. Она могла служить механическим препятствием на пути движения глаза кверху-кнаружи. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что персистенция АТ к ТПО существенно отягощает клинику ЭОП. Они заключаются в большем экзофтальме, большей выраженности периорби-

тальных отеков век и ГДН. Большая выраженность клинических проявлений ЭОП сочетается с большей частотой обнаружения глазных проявлений, ассоциированных с тиреотоксикозом (с-мами Краусса, Кохера, Жоффруа, Зенгера).

Литература

1. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса / Н.Ю. Свириденко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2011. – В печати.
2. Табеева К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезни Грейвса: автореф. дис. канд. мед. наук / К.И. Табеева. – М., 2010.
3. Шеремета М.С. Эндокринная офтальмопатия: диагностика, особенности течения после радиойодтерапии болезни Грейвса: автореф. дис. канд. мед. наук / М.С. Шеремета. – М., 2011.
4. Bahn R.S. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: the role of orbital thyroid-stimulating hormone receptor expression / R.S. Bahn // Current Opinion in Endocrinology & Diabetes. – 2003 – Vol. 10, Is. 5. – P. 353-356.
5. Thyrotropin Receptor Autoantibodies Are Independent Risk Factors for Graves' Ophthalmopathy and Help to Predict Severity and Outcome of the Disease / A.K. Eckstein [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 3464-3470.
6. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease / S.Y. Goh [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2004. – Vol. 60, № 5. – P. 600-607.
7. Graves orbitopathy / eds.: W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly. – Basel: KARGER, 2007. – 260 p.
8. Khoo T.K. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies /

- T.K. Khoo, R.S. Bahn // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, № 10. – P. 1013-1008.
9. Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia / J. Leclere [et al.] // *Horm Res.* – 1997. – Vol. 47, № 4-6. – P. 158-162.
10. Changes in serum TSH-receptor antibody values in patients with Graves' Disease after total or subtotal thyroidectomy / Y. Takamura [et al.] // *Endocrinol Journ.* – 2003. – Vol. 50, №5. – P. 595-601.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ENDOCRINE ORBITOPATHY IN PATIENTS WITH AUTOANTIBODIES TO THYROID PEROXIDASE VEHICLES

V.G. Likhvantseva N.Y. Sviridenko, E.A. Rudenko, O.A. Gontyurova, V.A. Vygodin

The authors conducted a comparative analysis of clinical manifestations of endocrine orbitopathy in patients with Graves disease, depending on whether the presence of antibodies to thyroid peroxidase and their absence. The paper presents direct evidence to show that the persistence of autoantibodies to thyroid peroxidase endocrine orbitopathy affecting clinical manifestations. The Group of patients living with antibodies to SLIP more expressed above proptosis, eyelid edema and oculomotor disorders. Clinical evidence substantiated multispiral computed tomography.

Key words: *endocrine ophthalmopathy, clinical presentation, thyroid peroxidase, exophthalmos.*

Вера Геннадьевна Лихванцева – зав. отделением офтальмологии ЦКБ РАН.
Адрес: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а.
E-mail: likhvantseva-4@yandex.ru.

Владимир Анатольевич Выгодин – зав. отделом современных методов статистики ФГУ НИЦ Профилактической медицины.
E-mail: vladimirvygodin@rambler.ru.

Наталья Юрьевна Свириденко – д-р мед. наук, ст. научный сотрудник ЭНЦ, г. Москва.
E-mail: natsvir@nm.ru.

Руденко Евгения Александровна – офтальмологическое отделение ЦКБ РАН.
Тел.: 89206342447.
E-mail: rudenko.evgenija@ya.ru.

Гонтюрова Ольга Александровна – офтальмологическое отделение ЦКБ РАН.
E-mail: gontyureva-olga@yandex.ru.