

Ендокринна офтальмопатія: сучасні підходи до діагностики та лікування

Н.В.Пашковська, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету

Ендокринна офтальмопатія (ЕОП, офтальмопатія Грейвса, аутоімунна офтальмопатія, орбітопатія) – органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини, екстраокулярних м'язів, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу.

Уперше клінічні прояви ЕОП було описано ще у XII столітті іранським лікарем Ісмаїлом ібн Хасаном Джурджані в книзі «Скарб Хорезмшаха». 1786 року Каліб Перрі звернув увагу на зв'язок між зобом та екзофтальмом. 1835 року Роберт Джеймс Грейвс і 1840 року – Карл Адольф фон Базедов незалежно один від одного описали випадки дифузного токсичного зоба (ДТЗ), що супроводжувалися офтальмопатією. Більш детально ЕОП почали вивчати наприкінці 40-х років XX століття.

ЕОП – найпоширеніше захворювання орбіт, яке спостерігається у 25-50% усіх випадків ДТЗ [22]. На неї страждають переважно особи віком від 30 до 50 років. ЕОП – найбільш частий і значущий екстратиреоїдний прояв ДТЗ. У більшості пацієнтів офтальмопатія асоційована з хворобою Грейвса (90%), але також виникає при аутоімунному тиреоїдиті (5%). У 5% випадків ЕОП розвивається за відсутності тиреоїдної дисфункції (так звана еутиреоїдна хвороба Грейвса). Приблизно 25-50% осіб з ДТЗ мають клінічні ознаки ЕОП на момент встановлення діагнозу, водночас вважається, що за допомогою діагностичних методів візуалізації (комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії – КТ, МРТ) можна виявити ЕОП у більшості пацієнтів із цією патологією. Ураження очей найчастіше реєструють у перші роки захворювання на ДТЗ (протягом перших трьох років після дебюту – у 86%, через 3-6 років – у 40%, через 6-8 років – у 10% і понад 8 років – у 7% випадків відповідно). У більшості пацієнтів ЕОП має легкий перебіг і схильна до мимовільної ремісії. Лише у 3-5% розвивається тяжка форма захворювання, що загрожує зору. У 5-10% випадків ЕОП має односторонній характер.

Чинниками ризику розвитку ЕОП вважаються жіноча стать (жінки хворіють у 5 разів частіше, ніж чоловіки, водночас для останніх характерний більш пізній початок та несприятливий прогноз ЕОП), належність до європеїдної раси, систематичне куріння, порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), часті стреси, хронічні інфекції верхніх дихальних шляхів. Зокрема, встановлено, що у курців перебіг ЕОП більш тяжкий та погіршується із зростанням кількості випалених сигарет [21]. Крім того, у курців з ЕОП рівень антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) вірогідно вищий, ніж у тих, хто не палить. Куріння негативно впливає на наслідки терапії, зокрема підвищує ризик прогресування ЕОП після лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом.

Тиреоїдна дисфункція суттєво погіршує перебіг ЕОП. Зокрема, доведено, що у хворих з порушеною функцією ЩЗ, причому як з тиреотоксикозом, так і з гіпотиреозом, частіше розвивається тяжка ЕОП, ніж у пацієнтів з еутиреозом. Слід зазначити, що дослідження останніх років не довели залежності перебігу ЕОП від методів лікування ДТЗ. Показано, що ані тиреостатики, ані тиреоїдектомія не впливають на перебіг ЕОП, хоча роль останньої потребує подальшого вивчення [10]. Крім того, перебіг ЕОП може погіршуватися після проведення радіоїодотерапії [9].

Унікальною особливістю ЕОП, як аутоімунного захворювання, є двофазність перебігу, здатність до спонтанної ремісії

активної фази і визначальна роль росту м'яких тканин, а не їх деструкції.

Вважається, що основним аутоантигеном при ЕОП є рецептор ТТГ [18]. Однак, за різними джерелами, до 30% пацієнтів з ЕОП мають негативні або гранично позитивні титри антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ). Причиною цього може бути низька чутливість наявних тестів або низька роль АТ-рТТГ у розвитку ЕОП у цих випадках. Іншими можливими мішенями аутоімунної реакції можуть бути компоненти орбітальних тканин, такі як колаген ХІІІ, що експресується на мембрані орбітальних фібробластів, і кальсеквестрин (кальційзв'язувальний білок, розташований в антисарколемальних міофібрилах) [13].

Ключову роль у патогенезі ЕОП відіграють орбітальні фібробласти, що надлишково експресуються на своїй поверхні CD40. Взаємодія CD40 орбітальних фібробластів із CD154 Т-лімфоцитів призводить до активації і проліферації фібробластів із синтезом інтерлейкінів-6, 8 і глікозаміногліканів. Аутореактивні Т-лімфоцити зумовлюють адипогенез, синтез глікозаміногліканів та експресію імуномодуляторів в орбіті [14].

У першій фазі активного запалення (клітинної інфільтрації) відбуваються прогресуючі патологічні зміни з боку м'яких тканин очниці, зокрема у ретробульбарній клітковині (запалення, набряк) і екстраокулярних м'язах (інтерстиціальний набряк, інфільтрація лімфоцитами, плазмочитами, тучними клітинами, макрофагами і мукополісахаридами).

Товщина останніх збільшується у 8-10 разів. Це, у свою чергу, спричиняє випинання очного яблука і порушення функції ококорухових м'язів. Розвивається неухильно прогресуючий екзофтальм з характерними ознаками, а в тяжких випадках – оптична нейропатія з атрофією зорового нерва. Унаслідок нерівномірного ураження м'язів виникають ококорухові порушення, з'являється диплопія, зазвичай з вертикальним компонентом, оскільки спочатку страждає нижній прямий м'яз, у тяжких випадках розвивається стійка косоокість. Стискання циліарних нервів може призвести до тяжкої кератопатії або виразкових змін рогівки.

Основними клінічними проявами ЕОП є сльозотеча, відчуття «смітинки», «піску» в очах, печіння, світлобоязнь, відчуття тиску і розпирання в очах, тяжкості в орбіті, біль за очима (спонтанний або під час рухів очима), почервоніння очей, набряк кон'юнктиви і повік, екзофтальм (випинання очних яблук, що надає обличчю виразу здивування, переляку), утруднення під час рухів очима, двоїння, неможливість повністю заплющити очі, порушення зору.

У другій (неактивній) фазі ЕОП при легкому перебігу відбувається ремісія з поступовим затиханням запального процесу. У тяжких випадках без відповідного лікування захворювання через 6-12 міс завершується фіброзом тканин орбіти, що супроводжується повною нерухомістю очей і різким зниженням гостроти зору внаслідок більма рогівки або атрофії зорового нерва. Імуносупресивна терапія в цій стадії не ефективна.

Згідно з консенсусом Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса (EUGOGO, European Group on Graves' Orbitopathy) 2008 року [10], для встановлення класу ЕОП рекомендовано використовувати класифікацію NOSPECS, яку було вперше запропоновано 1969 року і вдосконалено 1977 року Вернером (табл. 1).

Зазначеним консенсусом також запропоновано застосовувати шкалу клінічної активності ЕОП, відповідно до якої виділяють активну та неактивну форми захворювання, визначення яких відіграє значну роль під час вибору лікувальної тактики (табл. 2).

Для оцінки тяжкості ЕОП консенсусом EUGOGO рекомендовано класифікацію, наведену в таблиці 3.

Діагностика ЕОП включає офтальмологічне обстеження, візуалізацію структури орбіти та визначення морфофункціонального стану ЩЗ. Основне значення в діагностиці має наявність ДТЗ, рідше – аутоімунного тиреоїдиту. У цьому випадку, якщо є типові ознаки двобічної офтальмопатії, діагноз не викликає труднощів.

Визначають рівні тиреоїдних гормонів (вільних тироксину, трийодтироніну), АТ-рТТГ, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), здійснюють ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. У зв'язку із супресивним впливом АТ-рТТГ на гіпофіз при високих його титрах рівень ТТГ протягом тривалого часу залишається низьким і не може використовуватися для оцінки ефективності тиреостатичної терапії. Окрім підтвердження діагнозу ДТЗ, високі титри АТ-рТТГ вказують на ризик прогресування ЕОП. Зниження рівня АТ-рТТГ менш ніж на 50% після тиреостатичної терапії свідчить про неможливість досягнення тривалої ремісії. Чинником ризику прогресування захворювання вважається титр АТ-рТТГ 7,5 ОД/л і вище [10].

Офтальмологічне обстеження є обов'язковим і включає екзофтальмометрію, дослідження полів зору, гостроти зору, офтальмоскопію, визначення обсягу рухів ока, позиційну тонометрію (вимірювання внутрішньоочного тиску у двох проєкціях: при погляді прямо та при переведенні його вгору або вниз під кутом 5-10°).

Під час огляду виявляють виражений екзофтальм, частіше двобічний. Для оцінки ступеня прояву екзофтальму використовують екзофтальмометр. У нормі при екзофтальмометрії випинання очних яблук становить 16-19 мм, а у хворих на ЕОП може перевищувати ці показники на 2-8 мм. У пацієнтів з набряковим екзофтальмом спостерігаються виражені набряки повік, кон'юнктиви, ін'єкція судин склер. На тлі переважного залучення до патологічного процесу екстраокулярних м'язів на перший план виступають симптоми, зумовлені їх ураженням: Мебіуса, Грефе, Дальрімпля, Штельвага та ін.; обмеження рухливості очних яблук аж до їх повної нерухомості.

Позиційна тонометрія дозволяє виявити збільшення внутрішньоочного тиску під час погляду вгору і вниз. Справа в тому, що в місці прикріплення екстраокулярних м'язів до склери з'являються застійні повнокровні,

розширені і звивисті епісклеральні судини, що формують фігуру хреста. Симптом «хреста» – характерна ознака набрякового екзофтальму. Внутрішньоочний тиск залишається нормальним лише у разі положення ока прямо, а під час погляду вгору підвищується на 3-6 мм рт. ст. унаслідок притискання ока збільшеними щільними верхнім і нижнім прямими м'язами. Ця ознака відсутня при пухлинах орбіти і притаманна тільки ЕОП [7].

Під час проведення офтальмоскопії може відмічатися набряк сітківки, дисків зорових нервів, атрофія останніх. Спостерігаються концентричне звуження полів зору, центральні скотоми. Можуть виявлятися виразки рогівки, її перфорація, ознаки приєднання інфекції.

Також застосовують методи орбітовізуалізації (УЗД/КТ/МРТ орбіт), які дозволяють оцінити довжину ретробульбарного простору, товщину (у нормі 4,0-4,5 мм) і щільність окорохових м'язів (на стадії клітинної інфільтрації щільність зменшується, у разі розвитку фіброзу – зростає). Як уже зазначалося, орбітовізуалізація дає змогу встановити морфологічні порушення навіть за відсутності вираженої клінічної симптоматики ЕОП. Найбільш характерними є зміни в нижньому й медіальному прямих м'язах. КТ/МРТ-обстеження обов'язкове при однобічному ураженні очей для виключення пухлин ретробульбарної клітковини, головного мозку, тромбозів (переважно кавернозного синуса), аневризми судин головного мозку, травматичних пошкоджень, запальних процесів в орбіті і додаткових пазух носа. Також проводять диференційну діагностику з міастенією, синдромом Толоза-Ханта та нейропатією зорового нерва іншого генезу.

Додатковим критерієм оцінки активності ЕОП є визначення вмісту глікозаміногліканів у сечі. В активній фазі офтальмопатії він зростає і при зниженні актив-

ності ЕОП є визначення вмісту глікозаміногліканів у сечі. В активній фазі офтальмопатії він зростає і при зниженні актив-

Таблиця 1. Класифікація ЕОП NOSPECS (згідно з консенсусом EUGOGO, 2008)	
Клас	Характеристика
0	Відсутність патологічних змін з боку очей
1	Ретракція верхньої повіки
2	Зміни м'язів тканин орбіти (набряк, ін'єкція кон'юнктиви)
3	Екзофтальм (випинання очних яблук)
4	Ураження м'язів орбіти
5	Ураження рогівки
6	Втрата зору чи ураження зорового нерва

Таблиця 2. Шкала клінічної активності ЕОП (CAS, Clinical Activity Score)*	
Характеристика	Бал
Спонтанна ретробульбарна болючість (болісне відчуття за очима упродовж останніх чотирьох тижнів)	1
Біль під час рухів очима (у разі спроб поглянути догори, вбік або донизу протягом останніх чотирьох тижнів)	1
Почервоніння (еритема) повік	1
Набряк повік	1
Ін'єкція кон'юнктиви (дифузне почервоніння кон'юнктиви, що покриває принаймні один квадрант)	1
Хемоз (набряк кон'юнктиви)	1
Запалення слізного карункула	1

* Офтальмопатію вважають активною за наявності трьох і більше позитивних ознак.

Таблиця 3. Класифікація ступенів тяжкості ЕОП	
Тяжкість	Характеристика
Дуже тяжка	Оптична нейропатія
Середньої тяжкості	<ul style="list-style-type: none"> виражене обмеження рухливості очних м'язів екзофтальм >4 мм від верхньої межі норми (16-19 мм) помірно виражене ураження м'язів тканин орбіти
Легка форма	<ul style="list-style-type: none"> обмеження рухливості очних м'язів тільки у крайніх положеннях екзофтальм <4 мм від верхньої межі норми помірно виражене ураження м'язів тканин орбіти

ності процесу зменшується. Однак за наявності синдрому підвищеної деструкції сполучної тканини можна отримати хибнопозитивні результати [3, 7].

Терапія ЕОП має здійснюватися спільними зусиллями ендокринолога й офтальмолога, при цьому лікувальна тактика залежить від тяжкості та активності ЕОП.

У першу чергу необхідно відмовитися від куріння, яке негативно позначається на ефективності проведеного лікування, а також нормалізувати функцію ЩЗ. Як уже зазначалося, у хворих з тиреоїдною дисфункцією, причому як з тиреотоксикозом, так і з гіпотиреозом, частіше розвивається тяжка ЕОП, ніж у пацієнтів з еутиреозом [11, 20].

У хворих з тиреотоксикозом препаратами вибору є похідні тіонамідів (тіамазол, пропілтіоурацил). Початкова доза тіамазолу становить від 20 до 60 мг/добу і залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу. Цю дозу препарату застосовують до досягнення еутиреозу. Після досягнення компенсації надзвичайно важливою є своєчасна титрація дози препарату (поступове зменшення до підтримувальної під контролем рівня тиреоїдних гормонів; її продовжують приймати протягом 12-18 міс).

Останніми роками в Україні широко використовують препарат тіамазолу Тирозол (компанії «Такеда»), який відповідає світовим стандартам якості. Вибір дозувань препарату забезпечує зручність лікування, а форма випуску (таблетки, вкриті оболонкою) сприяє зменшенню ризику побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

На стадії еутиреозу до схеми терапії додають препарати левотироксину в дозі 25-50 мкг для попередження медикаментозного гіпотиреозу і струмогенного ефекту тиреостатиків (за принципом «блокуй та заміщуй»). При цьому вкрай важливим є частий контроль функції ЩЗ (кожні 4-6 тижнів), особливо на початку лікування.

Серед препаратів левотироксину варто виділити Еутирокс (компанії «Такеда»), який завдяки високій якості та надійності упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання у понад 70 країнах. Доступність широкого спектра дозувань забезпечує підбір необхідної для кожного пацієнта готової дози, що є оптимальним під час використання схеми «блокуй та заміщуй».

У разі неефективності консервативної терапії ДТЗ рекомендовано проводити оперативне лікування, зокрема тотальну тиреоїдектомію, оскільки у хворих після неповного видалення ЩЗ спостерігається стійке підвищення рівня АТ-рТТГ, що може призводити до прогресування ЕОП. З огляду на провокуючий вплив різкої зміни тиреоїдного статусу на розвиток ЕОП, що можливо при оперативному лікуванні зоба, необхідна медикаментозна корекція гормональних порушень як до, так і після хірургічного втручання [15, 19].

Пацієнтам з гіпотиреозом призначають замісну терапію левотироксином (Еутироксом) в адекватних дозах. При цьому важливим є досягнення стійкої компенсації захворювання і попередження різких перепадів функціонального стану ЩЗ, що негативно позначається на перебігу ЕОП.

Відомо, що консервативне лікування ЕОП ефективне тільки в активній фазі. Рекомендовано застосування препаратів штучної сльози протягом дня та/або мазей на ніч для захисту рогівки, носіння темних, а пацієнтам з диплопією – призматичних окулярів. Положення під час сну з піднятим узголів'ям дозволяє зменшити набряк повік у ранкові години.

В активній фазі хворим із середньотяжкою та тяжкою формами ЕОП призначають глюкокортикоїди, яким властива імуносупресивна, протизапальна та протинабрякова дія. Вони можуть застосовуватися внутрішньовенно, перорально та місцево (ретробульбарно або субкон'юнктивально).

Згідно з консенсусом EUGOGO (2008), методом вибору в лікуванні ЕОП є пульсотерапія глюкокортикоїдами [10]. Вона ефективніша та краще переноситься пацієнтами порівняно з лікуванням таблетованими глюкокортикоїдами. Як правило, рекомендують одноразове введення 500 мг метилпреднізолону від одного до декількох днів на тиждень упродовж принаймні 12 тижнів. Хворим з тяжкою формою ЕОП, що загрожує втратою зору, призначають метилпреднізолон по 1 г внутрішньовенно три дні поспіль протягом двох тижнів [4, 8]. Водночас слід зазначити, що на тлі терапії високими кумулятивними дозами глюкокортикоїдів приблизно у 0,8% пацієнтів було зареєстровано розвиток гострого ураження печінки та летальної печінкової недостатності, що пов'язують із недостатнім обстеженням хворих на підготовчому етапі [16]. Безпечною є сумарна доза метилпреднізолону, менша ніж 8 г.

Для перорального застосування призначають преднізолон із розрахунку 1 мг/кг маси тіла (найбільш ефективні дози – 80-100 мг/добу) упродовж 12 тижнів з подальшою відміною. Сумарна доза має становити близько 4 г. Така схема ефективна приблизно в 33-63% випадків. Головним недоліком є рецидив ЕОП як у випадку відміни препаратів, так і у разі зниження їх дози [8, 20]. Також досить часто розвиваються побічні ефекти. Для попередження остеопорозу при пероральному та внутрішньовенному використанні глюкокортикоїдів рекомендовано призначення бісфосфонатів.

Ретробульбарне та субкон'юнктивальне введення глюкокортикоїдів вважається менш ефективним [10, 20].

При різко вираженому набряковому екзофтальмі і неефективності лікування тільки глюкокортикоїдами застосовують рентгенотерапію орбіт (сумарна доза 20 Гр за 10 сеансів), якій властива антипроліферативна та протизапальна дія. Найкращий терапевтичний ефект спостерігається у разі поєднання променевої терапії з призначенням глюкокортикоїдів [10].

Пацієнтам з тяжкою ретракцією повік рекомендовано введення ботулінічного токсину в м'яз Мюллера (м'яз, що піднімає верхню повіку). Цю процедуру виконують тільки в спеціалізованих центрах [20].

Додатковими методами лікування є дегідратація за допомогою сечогінних засобів, застосування ноотропних та церебральних вазоактивних препаратів, ензимотерапія. Останнім часом з'явилися дані щодо ефективності препаратів селену в комплексному лікуванні хворих на ЕОП. Деякі автори спостерігали покращення після плазмаферезу, магнітно- та мікрохвильової терапії, електрофорезу з алое або лідазою на орбіті [1, 2, 6, 17].

З метою гальмування експресії ростових чинників запропоновано призначати аналог соматостатину октреотид по 100 мкг тричі на день підшкірно впродовж 3 міс та аналог тривалої дії ланреотид 1 раз на 10 днів. Водночас клінічні дослідження не довели суттєвого ефекту від використання цих препаратів [12]. Застосування цитостатиків у лікуванні ЕОП сьогодні вважається недоцільним [7, 20].

У неактивній стадії імуносупресивна терапія неефективна. У разі легкої форми призначають місцеве лікування, здійснюється динамічне спостереження. У більш тяжких випадках застосовують хірургічне лікування, до якого належать декompresія орбіти з метою усунення стискання зорового нерва, операції на око рухових м'язах і повіках.

Насамкінець хотілося б зазначити, що питання оптимальних підходів до лікування ЕОП залишається остаточно не вирішеним і потребує розширення доказової бази.

Список літератури знаходиться в редакції