

## **Оценка эффективности различных схем патогенетической терапии аутоиммунной офтальмопатии (АИО)**

В статье представлены результаты оценки клинических показателей и уровней растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 у пациентов с АИО на момент первичного осмотра и в конце исследования (через 6 месяцев после завершения курса патогенетической терапии офтальмопатии) в зависимости от схемы патогенетической терапии АИО.

**Ключевые слова:** аутоиммунная офтальмопатия, клинические проявления, межклеточная молекула адгезии 1.

По многочисленным данным литературы существуют много различные схемы лечения АИО, включающие в себя как патогенетическое лечение, так и симптоматическое лечение [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Выбор схемы лечения больных с АИО зависит от нарушения функциональной активности щитовидной железы, тяжести АИО и выраженности симптомов воспаления, сочетания АИО с другой аутоиммунной патологией и т.д. [6,7]. В настоящее время не существует единой, общепринятой схемы лечения АИО, оптимальной для всех случаев заболевания. Однако, в случае нарушения тиреоидной функции, необходимо, прежде всего, достичь эутиреоидного состояния [5], а наличие таких состояний, как прогрессирующий экзофтальм с симптомами воспаления; выраженный периорбитальный отек в сочетании с хемозом, сосудистым застоем, ретракцией век и экзофтальмом; вновь возникшая офтальмоплегия, умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва являются показаниями к проведению патогенетического лечения глюкокортикоидами и/или лучевой терапии [2].

### **Материал и методы**

Нами обследована группа пациентов (n=103 человека) с клиническими признаками аутоиммунной офтальмопатии различной степени выраженности. Среди обследованных пациентов большинство составили лица женского пола-83 человек (80,58 %), лиц мужского пола было 20 человек (19,42 %). Средний возраст на момент обследования-40,07±1,26 (16-65) лет. Аутоиммунная офтальмопатия в группе обследуемых ассоциирована с диффузным токсическим зобом у 84 пациентов (81,55%), с аутоиммунным тиреоидитом у 14 пациентов (13,6%), послеоперационным гипотиреозом у 3 пациентов (2,91%) и, как самостоятельное заболевание, зарегистрирована у 2 пациентов (1,94%).

Диагноз АИО формулировался по классификации Американской Тиреоидной ассоциации «NOSPECS», подвергнутой последнему пересмотру в 1997 году. Диагноз АИО был основан на наличии характерных жалоб различной степени выраженности, объективного осмотра, данных осмотра офтальмолога, КТ орбит.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек: 11 мужчин и 19 женщин 20-57 лет (средний возраст 34,82±2,25).

Всем пациентам с АИО проводили комплексное обследование, включавшее опрос, анамнез заболевания, объективный осмотр, осмотр окулиста с проведением экзофтальмометрии, определение тиреоидного статуса; определение растворимой формы межклеточной молекулы адгезии (sICAM-1).

С целью оценки эффективности различных схем лечения АИО были выделены 4 группы пациентов в зависимости от схемы получаемого лечения: 1-я – пациенты (n=22), которые получали лечение глюкокортикоидами (ГК) в дозе 1 мг/кг по альтернирующей схеме с постепенным уменьшением дозы (ГК); 2-я – пациенты (n=43), получали патогенетическое лечение ГК 1 мг/кг по альтернирующей схеме в комбинации с среднеобъемным плазмаферезом (ГК+Пл); 3-я-пациенты (n=21), получали патогенетическое лечение ГК в дозе 1 мг/кг по альтернирующей схеме в комбинации с среднеобъемным плазмаферезом и экстракорпоральной аутогемотерапией (ГК+Пл+ЭАГМТ) и 4-я – пациенты (n=17), получали пульс-терапию ГК в комбинации с среднеобъемным плазмаферезом (Пульс+Пл). Оценка всех клинических показателей была произведена на момент первичного осмотра, через 2 недели и через 6 месяцев после полного завершения курса патогенетической терапии.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), минимального (min) и максимального (max) значения, а также долей признаков в рассматриваемой выборке. Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения между собой долей признаков использовали точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ ; Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости основным субъективных и объективных клинических проявлений АИО на момент первичного осмотра, через 2 недели и в конце исследования. В таблице 1.1 представлена суммарная оценка встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов с АИО в зависимости от схемы лечения. Субъективные признаки включали: ощущение «песка» в глазах, слезотечение, светобоязнь, отечность век, ощущение напряжения в глазницах, боли в глазах, диплопию, снижение остроты зрения. Объективные признаки включали: отсутствие смыкания век, инъекцированность конъюнктивы, хемоз, экзофтальм, с-м Кохера, ретракцию верхнего века, ограничение движения глазных яблок вверх, кнаружи, кнутри, вниз, нарушение конвергенции, косоглазие. Условно за 100% мы приняли число для субъективных признаков равное произведению n (число пациентов в группе) на 8 (число показателей субъективных признаков), для объективных-произведение n (число пациентов в группе) на 12 (число показателей объективных признаков). Эти цифры были получены в результате условного предположения, что каждый из признаков встречается у каждого пациента обследуемой группы пациентов. Таким образом, формула для субъективных признаков:  $x = 100y/8n$ , а для объективных признаков  $x = 100y/12n$ ; где x- % встречаемости показателей в группе; n-число пациентов в группе; y-сумма регистрируемых показателей в группе.

#### Таблица 1.1

Суммарная частота встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов в зависимости от схемы лечения

Время исследования	Исследуемые группы			
	ГК, % (n=22)	ГК+Пл, % (n=43)	ГК+Пл+ ЭАГМТ, % (n=21)	Пульс+Пл, % (n=17)
Субъективные показатели, %				
Исходно	54,54	55,23	57,74	77,94
ч/з 2 недели	38,09	40,99	44,05	54,69
В конце исслед.	31,88	29,16	27,38	39,06
Объективные показатели, %				
Исходно	28,03	30,43	25	50,98
ч/з 2 недели	25,79	26,36	21,03	47,59
В конце исслед.	20,42	19,44	15,78	33,86

Из таблицы 1.1 видно, что в группах с различной степенью выраженности офтальмопатии % встречаемости субъективных и объективных признаков в группах ГК, ГК+Пл и ГК+Пл+ЭАГМТ находятся практически в одинаковых соотношениях и между ними не выявлено статистически значимых различий. В группе Пульс+Пл % встречаемости как субъективных, так и объективных признаков выше. Для большей информативности эффективности различных схем лечения мы оценили разницу между частотой встречаемости признаков на момент первичного осмотра и через 2 недели (? 1-2), на момент первичного осмотра и в конце исследования (? 1-3), через 2 недели от момента первичного осмотра и в конце исследования (? 2-3). Полученные данные представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2

Время исследования	Исследуемые группы			
	ГК, % (n=22)	ГК+Пл, % (n=43)	ГК+Пл+ ЭАГМТ, % (n=21)	Пульс+Пл, % (n=17)
Субъективные показатели, %				
1-2	19,05	15,7	13,69	28,13
1-3	26,79	31,73	30,36	43,75
2-3	7,74	16,02	16,67	15,63
Объективные показатели, %				
1-2	3,57	4,49	3,97	6,77
1-3	9,52	14,1	9,52	20,31
2-3	5,95	9,62	7,94	13,54

Суммарная оценка разницы (?) частоты встречаемости субъективных и объективных показателей у пациентов в зависимости от схемы лечения

Анализ данных, представленных в таблице 1.2 показал, что для ? 1-2 степень уменьшения частоты встречаемости субъективных признаков в группе Пульс+Пл выше по сравнению с группой ГК+Пл ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 9,0$ ) и ГК+Пл+ЭАГМТ ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 9,5$ ). Анализ данных для ? 1-3 показал, что степень уменьшения частоты регистрации субъективных признаков в группе Пульс+Пл выше по сравнению с группой ГК ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 9,3$ ), ГК+Пл ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 5,7$ ) и ГК+Пл+ЭАГМТ ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 5,6$ ). Аналогичная тенденция наблюдается и для объективных признаков по сравнению с группой ГК ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 10,4$ ), ГК+Пл ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 3,9$ ) и ГК+Пл+ЭАГМТ ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 10,4$ ). Анализ данных для ? 2-3 выявил, что также в группе Пульс+Пл степень уменьшения частоты встречаемости субъективных признаков выше по сравнению с группой ГК ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 4,6$ ), и ГК+Пл+ЭАГМТ ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 6,3$ ). Для

объективных признаков эта тенденция выявлена только по сравнению с группой ГК ( $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 7,5$ ). Также выявлена большая степень снижения субъективных признаков в группе ГК+Пл по сравнению с группой ГК ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 6,6$ ) и в группе ГК+Пл+ЭАГМТ по сравнению с группой ГК ( $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 6,3$ ).

При сравнении степени снижения регистрации субъективных признаков по сравнению со степенью снижения регистрации объективных признаков в группах, выявлено, что практически во всех группах (за исключением группы ГК для  $\eta^2$  2-3) степень снижения регистрации субъективных признаков достоверно выше степени снижения объективных признаков.

Таким образом, исходя из представленных данных существенных различий в степени снижения частоты встречаемости субъективных и объективных показателей между группами ГК, ГК+Пл и ГК+Пл+ЭАГМТ не выявлено. Однако степень снижения частоты регистрации субъективных признаков при сравнении через 2 недели от момента первичного осмотра и в конце исследования в группах ГК+Пл и ГК+Пл+ЭАГМТ выше по сравнению с группой ГК. В группе Пульс+Пл степень снижения частоты встречаемости субъективных и части объективных показателей достоверно выше по сравнению с другими группами, что свидетельствует о большей эффективности лечения в данной группе. Также выявлено, что степень снижения частоты регистрации субъективных признаков выше во всех группах, чем степень снижения частоты регистрации объективных признаков.

На следующем этапе мы проанализировали динамику уровней sICAM-1 у пациентов в зависимости от используемых схем лечения АИО (табл.1.3 и рис.1.1).

Таблица 1.3

Динамика уровней sICAM-1 у пациентов с АИО в начале исследования и в конце исследования в зависимости от схем лечения

sICAM -1, нг/мл	Исследуемые группы				Контроль
	ГК	ГК+Пл	ГК+Пл+ ЭАГМТ	Пульс+Пл	
<i>Исходно</i>					
n	14	26	18	14	30
M±y	90,34±29,53**	81,82±33,3**	79,04±21,94**	93,03±33,32**	48,13±12,61
Min-max	45,81-149,2	50-213,6	42,9-119,8	61,2-179,5	30,2 -84,0
<i>В конце исследования</i>					
n	13	25	18	11	30
M±y	64,27±29,87*^	56,16±10,99*^^	55,02±12,89*^^	50,82±13,77^^	48,13±12,61
Min-max	22,7-146,9	38,9-76,1	32,4-87,7	27,8-73,2	30,2 -84,0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,00001$ -vs контроль; ^- $p < 0,05$ , ^^- $p < 0,001$  vs эта же группа исходно.

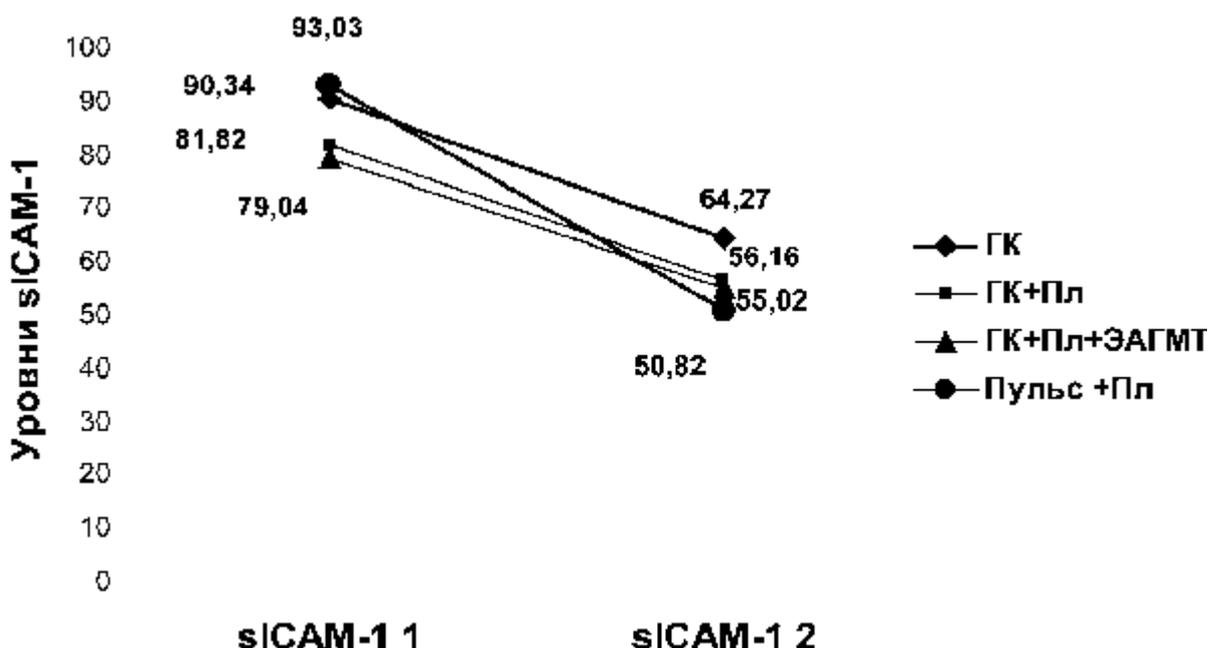


Рис. 1.1 Динамика снижения уровней sICAM-1 на момент первичного осмотра (sICAM-1 1) и в конце исследования (sICAM-1 2) в зависимости от схемы получаемого лечения.

Сравнительный анализ данных, представленных в таблице 1.3, показал, что средние уровни sICAM-1 на момент первичного осмотра во всех группах были статистически достоверно выше средних уровней sICAM-1 в контрольной группе ( $p < 0,00001$ ). Достоверных различий в уровнях sICAM-1 между группами выявлено не было. В конце исследования при сравнении внутри групп уровни sICAM-1 ( $M \pm ?$ ) достоверно снизились (рисунок 1.1). В таблице 1.4 приведена разница (?) уровней sICAM-1 в зависимости от схем терапии.

Таблица 1.4

Сравнительный анализ разницы (?) уровней sICAM-1 (sICAM-1 в начале исследования-sICAM-1 в конце исследования) у пациентов с АИО в зависимости от схем лечения.

sICAM -1, нг/мл	Исследуемые группы			
	ГК n=13	ГК+Пл n=25	ГК+Пл+ ЭАГМТ n=18	Пульс+Пл n=11
$M \pm y$	27,43±27,03*	25,86±31,71**	24,02±25,48*	47,99±28,16
Min-max	-3,66; 88,98	-8,99; 137,49	-14,2; 68,35	12,27; 115,96

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ -vs группа Пульс+Пл

Результаты, представленные в таблице 1.4 демонстрируют, что в трех группах ГК, ГК+Пл, ГК+Пл+ЭАГМТ уровни ? sICAM-1 находятся практически в одинаковых соотношениях. Статистически значимых различий между группами нами не было выявлено. Однако в группе Пульс+Пл уровень ? sICAM-1 достоверно выше по сравнению с другими группами ( $p < 0,01$  для группы ГК+Пл и  $p < 0,05$  для групп ГК и ГК+Пл+ЭАГМТ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном влиянии на степень снижения уровней sICAM-1 пульс-терапии

глюкокортикоидами в комбинации со среднеобъемным плазмаферезом по сравнению с другими схемами лечения.

#### **Выводы**

1. При сравнении эффективности различных методов патогенетического лечения АИО по субъективным оценочным признакам отмечены преимущества использования комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ГК.

2. Максимальное снижение выраженности субъективных и объективных признаков АИО и уровней sICAM-1 было отмечено в группе больных, получавших пульс-терапию и среднеобъемным плазмоферез.

3. Определение уровня sICAM-1 может быть использовано для оценки эффективности патогенетической терапии АИО.

4. Наиболее эффективным патогенетическим методом лечения является сочетание пульс-терапии и среднеобъемного плазмофереза.

#### **Литература**

1. Бурса Т.Р. Эндокринная офтальмопатия // Проблемы эндокринологии.-1998.-Т.44, № 5.-С. 47-54.

2. Родионова Т.И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии. // Проблемы эндокринологии.-1997г.-№ 6.-С.46-50.

3. Bartalena L. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives // L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci // Endocrine Reviews.-2000.-Vol.21, №2.-P.168-199.

4. Intravenous glucocorticoids are better tolerated and more effective than oral glucocorticoids in adjunct to orbital radiotherapy in severe Graves' ophthalmopathy: a prospective single-blind randomized study / G. Barbesino, L. Bartalena, M.L. Tanda et al // 5th European Congress of Endocrinology.-Tyrin, 2001.-P.O-014.

5. Wiersinga W. M. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy/ W.M. Wiersinga, M.F. Prummel // Endocrinology and metabolism clinics of North America.-2000.-Vol.29, №2.-P 297-319.

6. Wiersinga W.M. Graves' ophthalmopathy // Thyroid International.-1997.-№3.-P.3-15.

7. Wiersinga W.M. Graves' ophthalmopathy: a rational approach treatment / W.M. Wiersinga, M.F. Prummel // Clinical case studies in endocrinology: 10th EFES Postgraduate clinical endocrinology course, Riga, 29-31 May 2003.-Riga, 2003.-P.19-25