

эндокринная офтальмопатия, инфильтративная офтальмопатия, отечный экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, офтальмопатия Грейвса — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс всех образований орбиты и проявляющееся различной степенью экзофтальма и офтальмоплегии.

Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) возникает в любом возрасте, но особенно часто после 35 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола с этой патологией 2:1. Офтальмопатия может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, как эндокринными, так и неэндокринными. До 50 % пациентов с болезнью Грейвса имеют мягкие проявления АИО, более выраженные наблюдаются у 15—18 % больных. Средней тяжести и тяжелые формы АИО выявляются у 5—7 % больных аутоиммунным тиреоидитом.

Этиология и патогенез. Факторы, инициирующие аутоиммунный процесс при АИО, остаются до сих пор не выясненными. Обсуждается «пусковая» роль респираторных инфекций, малых доз радиации, солей тяжелых металлов и т. д. у лиц с генетическими особенностями иммунного ответа. АИО достоверно часто ассоциируется с определенными антигенами системы HLA: HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4. Одним из провоцирующих факторов, как показали исследования последних лет, может быть курение. Тяжелые формы данного заболевания одинаково часто встречаются как среди мужчин, так и среди женщин пожилого возраста. Мягкие формы АИО более характерны для молодых женщин. Имеются расовые различия в частоте данной патологии — АИО чаще наблюдается среди европейцев.

При развитии аутоиммунной реакции и Т-лимфоцит, и клетка-мишень экспрессируют антигены гистосовместимости II класса или Ia-белки (на В-лимфоцитах Ia-белки присутствуют постоянно). В норме же Ia-белки на органах и тканях не экспрессируются. Предполагают, что избыточная экспрессия Ia-белков на органах и тканях делает их объектом аутоиммунной атаки. Комплекс аутоантигена с Ia-белками дает сигнал CD4+Т-лимфоцитам, вызывает активацию последних и продукцию аутоантител (В-лимфоциты) либо непосредственную атаку органа-мишени Т-эффекторами. Целый ряд регуляторных звеньев контролирует этот процесс. Т-супрессоры подавляют развитие этой реакции в норме, однако при АИО наблюдается недостаточность функции супрессии: снижение функциональной активности клеток-супрессоров либо их количества. Обсуждаются и другие варианты поломок. Проявлением аутоиммунного процесса при АИО является воспалительная реакция в глазодвигательных мышцах, ретробульбарной клетчатке, конъюнктиве, которая сопровождается выделением в

области очага поражения большого количества медиаторов и модуляторов воспаления (простагландины, гепарин, гистамин, серотонин, ферменты и т. д.).

В соединительной ткани орбиты увеличивается количество тучных клеток, вырабатывающих мукополисахариды, содержащие гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты, которые обладают большой гидрофильностью. Нарастает отек и увеличивается объем ретробульбарной клетчатки. Отмечаются блок венозной орбитальной циркуляции, явления миозита и разрастание соединительной ткани экстраокулярных мышц, пролиферация соединительной ткани орбиты и инфильтрация ее лимфоцитами, плазматическими клетками. На ранних стадиях офтальмопатии в орбите происходит накопление жира, а по мере прогрессирования процесса — уменьшение его количества. Основной причиной выстояния (протрузии) глазного яблока является увеличение ретробульбарной клетчатки и объема глазодвигательных мышц. Со временем инфильтрация и отек ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц переходят в фиброз, вследствие чего экзофтальм становится необратимым. Таким образом, фаза воспалительной экссудации при АИО сменяется фазой инфильтрации, а далее — пролиферации и фиброза.

Генез аутоиммунной офтальмопатии тесно связан с тироидным аутоиммунитетом, что объясняют экспрессией ряда общих антигенов тканями орбиты и щитовидной железы. В первую очередь это касается рецептора TSH, экспрессируемого орбитальными преадипоцитами, антигена глазных мышц 55-95 кДа, регистрируемого у 70 % больных с активной АИО.

Антиген мембраны орбитальных мышц 63-67 кДа включает в себя следующие основные группы белков:

- 1) флавопротеин — субъединица митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы;
- 2) так называемый 64 кДа-протеин;
- 3) нетканевой специфический мембранный протеин 1D;

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

4) кальцийсвязывающий протеин (кальциквестрин), локализующийся в саркоплазматическом ретикулуме мышечных волокон.

Все эти белки имеют несущественные различия в молекулярной массе и плотности при иммуноблотинге.

Антитела к флавопротеину являются лучшими маркерами офтальмопатии у больных с тиротоксикозом Грейвса, а также чувствительными предвестниками вовлечения в процессы органоспецифического аутоиммунитета глазодвигательных мышц, несмотря на проводимую тиростатическую терапию.

Клиническая картина. Ранними клиническими проявлениями АИО являются периодически появляющееся ощущение «песка» в глазах, светобоязнь, слезотечение, периорбитальная отечность, при этом явного увеличения выстояния глазных яблок может и не быть. Позднее присоединяется экзофтальм, вначале чаще асимметричный либо односторонний.

В стадии развернутой клинической симптоматики больные предъявляют жалобы на слезотечение, светобоязнь, чувство засоренности в глазах («песка»), боли в глазных яблоках, ощущение распирания, увеличение выстояния глазных яблок, инъектированность конъюнктивы, диплопию, головные боли, припухлость век.

Клиническая симптоматика АИО включает в себя изменения конъюнктивы, роговицы, век, экзофтальм, поражение глазных мышц, зрительного нерва.

Изменения конъюнктивы, роговицы. Могут наблюдаться инъектированность конъюнктивы, слезотечение, у больных с выраженным экзофтальмом и несмыканием век — изъязвление роговицы, развитие иридоциклита.

Изменения век. Обнаруживаются при внешнем осмотре. Из всех многочисленных симптомов имеют практическое значение отек и ретракция век.

Отек век. В активной фазе заболевания обращают на себя внимание периорбитальная отечность, в ряде случаев с пигментацией периорбитальных тканей (симптом Еллинека — коричневые веки), либо краснота, синюшность век. Отечность обычно локализуется в области верхнего века, но может также захватывать и нижнее. Ее выраженность обычно варьирует в течение суток (меньше — в дневное время). Истинный отек следует дифференцировать с псевдоотечком, который также может наблюдаться при АИО, но обусловлен пролапсом орбитального жира из-за слабости орбитальной перегородки либо воспалительной инфильтрацией слезной железы. Псевдоотечность обычно остается стабильной и не меняется в течение дня.

Феномен ретракции. Ретракция верхнего века, известная как симптом Дальримпля, обусловлена утолщением мышны-леватора или симпатической гипериннервацией. Истинную ретракцию следует отличать от псевдоретракции, которая наблюдается при гипотрофии одного или обоих глаз либо вследствие ограничения поднятия верхнего века и повышенной его иннервации. Обычно эти изменения исчезают при взгляде вниз, в то время как истинная ретракция остается. При АИО могут встречаться оба эти варианта, хотя и должны быть четко отдифференцированы, что связано с различными подходами в лечении. При истинной ретракции верхнее веко должно быть опущено путем удлинения, а при псевдоретракции производят корригирующую операцию на глазных мышцах — рецессию (удаление) одной или обеих нижних прямых мышц.

При АИО возможна и ретракция нижнего века, которая возникает вследствие сокращения и укорочения ретракторов нижнего века.

Истинная и псевдоретракция при АИО могут имитировать экзофтальм.

Экзофтальм. Экзофтальм, обусловленный АИО, — наиболее частая причина протрузии одного либо обоих глазных яблок, особенно у лиц, проживающих в эндемичных по этой патологии регионах.

Истинный экзофтальм следует отличать от псевдоэкзофтальма, наблюдаемого при наличии высокой степени миопии либо конституциональной особенности — широкой глазной щели.

Истинный экзофтальм, в свою очередь, делится на экзофтальм воспалительного генеза (который и наблюдается у больных с АИО), при орбитальных целлюлитах, а также опухолевого происхождения. Последний в 70 % случаев обусловлен первичными гемангиомами и саркомами орбиты, в 25 % возникает в результате прогрессирующего роста в направлении глазницы карцином, менингиом, в 5 % случаев является метастатическим (карциномы бронхов, молочной железы).

Для количественной оценки выстояния глазного дна и последующего контроля выраженности экзофтальма используется экзофтальмометр Гертеля. При увеличении протрузии глазных яблок в сочетании с ретракцией верхнего века нарушается смыкание век, присоединяются симптомы конъюнктивита с вовлечением роговицы, ее изъязвлением. Вследствие воспалительной инфильтрации слезной железы усугубляется так называемый синдром сухих глаз.

Выраженный экзофтальм может осложняться и компрессией зрительного нерва с соответствующей симптоматикой.

Изменения глазных мышц. Первичные изменения глазных мышц при АИО характеризуются воспалительной инфильтрацией, затем — фиброзной и липоматозной трансформацией. Указанные изменения и приводят к характерной глазной симптоматике, которая диагностируется офтальмологом.

В процесс могут вовлекаться все глазные мышцы либо преимущественно одна из них.

Изменения со стороны глазных мышц хорошо диагностируются при сонографии орбит и обычно четко дифференцируются с другой патологией (псевдотуморозными образованиями, артериовенозной фистулой, опухолями). Сонографический контроль состояния глазных мышц в динамике часто дает больше информации, чем другие методы (тонометрия и т. д.).

Увеличение глазного давления вследствие механического ограничения движения глазных яблок может приводить к так называемой псевдоглаукоме.

Из-за асимметричного ограничения движения глазных яблок возникает диплопия. В ряде случаев ее исчезновение вовсе не свидетельствует об улучшении процесса, так как развивается симметричное ограничение движения глазных яблок и диплопия проходит.

Уточнить истинное состояние помогают диагностические процедуры — измерение угла косоглазия при взгляде в различных направлениях, тест с перекрестным закрыванием и открыванием глаз, тест Гиршберга (световой рефлекс на роговице) и т. д.

Осложнения со стороны зрительного нерва. При прогрессировании АИО развиваются осложнения со стороны зрительных нервов (с компрессией, чаще без нее).

Выявление снижения остроты зрения имеет ограниченное значение, так как может быть обусловлено другими проявлениями АИО (повреждения роговицы, астигматизм). Тем не менее измерение остроты зрения и полей зрения является обязательным при осмотре больных с АИО. Офтальмоскопия глазного дна и сонография позволяют выявить признаки компрессии зрительного нерва (отек соска зрительного нерва, гиперемия, отечная перипапиллярная сетчатка).

При АИО наблюдаются: отек век (симптомы Гиффорда, Энрота); широко раскрытые глазные щели вследствие ретракции век (симптом Дальримпля); появление участка склеры между верхним веком и радужкой при взгляде вниз (симптом Кохера); редкое мигание (симптом Штелльвага); отсутствие координации движений глазных яблок (симптомы Мёбиуса, Грефе); загиб век при их закрытии (симптом Похина); дрожание век (симптом Розенбаха); пигментация век (симптом Еллинека).

В 1977 г. Американская тироидная ассоциация утвердила классификацию аутоиммунной офтальмопатии, предложенную G. Werner, в которой выделены 6 классов, отражающие возможные клинические проявления данного заболевания. В последние годы пользуются модифицированной классификацией G. Werner (NOSPECS) с отражением степени выраженности тех или иных проявлений АИО (0 - данный признак отсутствует, а — минимальные проявления, b — средние, c — выраженные).

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

Тяжелые формы АИО по классификации NOSPECS: класс 2, степень с; класс 3, степень b или с; класс 4, степень b или с; класс 5, все степени; класс 6, степень a (степени b и с рассматриваются как очень тяжелые). М. Р. Mourits (1990) предложил дополнить классификацию NOSPECS данными о фазе заболевания (активная или неактивная), что важно для выбора терапии.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике аутоиммунной офтальмопатии обращается внимание на то, является она самостоятельным заболеванием или ассоциирована с другой аутоиммунной эндокринной или неэндокринной патологией, поскольку от этого зависит объем диагностических и лечебных мероприятий.

Офтальмологический осмотр является обязательным элементом обследования больных с АИО. При этом оцениваются общий внешний вид глазных яблок и периорбитальных тканей, состояние оптических сред и поля зрения, степень координации и конвергенции зрительных осей. Проводится экзофтальмометрия экзофтальмометром Гертеля (в норме расстояние от наружного края орбиты до выступающей части глазного яблока равно  $14 \pm 0,5$  мм). При необходимости выполняется биомикроскопическое исследование (с помощью щелевой лампы).

Степень АИО определяется по классификации NOSPECS. Оценить состояние глазодвигательных мышц, ретробульбарной области помогают сонография орбит, компьютерная томография орбит (с толщиной томографического среза и шагом степа 2 мм), новый метод — сцинтиграфия с октреотидом  $^{111}\text{In}$ .

Характерные признаки АИО, выявляемые при компьютерной томографии, — изменение размеров, формы и плотности глазодвигательных мышц, объема и структуры ретробульбарной клетчатки. Общее увеличение объема ретробульбарных тканей приводит к смещению глазного яблока кпереди и формированию экзофтальма. Изменения глазодвигательных мышц нередко бывают асимметричными в правой и левой орбитах. Наиболее часто поражаются наружные и внутренние прямые мышцы. Увеличение мышцы обычно начинается с середины, при прогрессировании процесса и нарастании тяжести АИО глазодвигательная мышца поражается на всем протяжении. На начальных стадиях АИО плотность глазодвигательных мышц может быть даже ниже нормальной, при большей длительности заболевания она повышается, появляются отчетливые очаги уплотнений.

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

Проведение КТ орбиты у больных с АИО позволяет выделить начальные стадии заболевания, когда есть КТ-признаки АИО, но нет экзофтальма, определить прогрессирование или стабилизацию процесса. По данным КТ можно выделить варианты (либо стадии) АИО, когда в патологический процесс вовлечена только ретробульбарная клетчатка либо только глазодвигательные мышцы или имеет место сочетание этих поражений.

Исследование состояния иммунной системы у больных с АИО позволяет в ряде случаев зарегистрировать разнообразные отклонения со стороны как клеточного, так и гуморального звена иммунитета: снижение абсолютного и относительного числа CD3 + Т-лимфоцитов, изменение соотношения CD3+ и лимфоцитов, уменьшение числа CD8+Т-супрессоров, возрастание уровня IgG; повышение титра антител к тироглобу-лину, тиреоидной пероксидазе, 2-му коллоидному антигену, ан-И|ел к глазным мышцам (АМАb), антиядерных антител.

При сочетании АИО с тиреоидной патологией контролируются показатели тиреоидного статуса — уровни свободного Т4, свободного Т3, (базального и стимулированного < 22 мед/л).

Потенциальными маркерами АИО являются антитироглобулиновые антитела (ТgAb), антитела к ацетилхолинэстеразе, флавопротеину, антитела к главному протеину 64 кДа, альфа-галактозил-АТ, ТРОAb, повышенная экскреция гликозаминогликанов с мочой.

Дифференциальная диагностика экзофтальма при АИО проводится с псевдоэкзофтальмом при высокой степени миопии. В случае последней отсутствуют такие клинические проявления АИО, как ощущение «песка» в глазу, инъецированность слизистых оболочек, покраснение и отечность периорбитальных тканей, и сонографические признаки увеличения объема ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц. Проведение офтальмологического осмотра обычно позволяет четко верифицировать диагноз высокой степени миопии.

Псевдоэкзофтальм конституционального генеза, наблюдаемый у лиц с широкой глазной щелью, дифференцируют с АИО на основании отсутствия воспалительных признаков АИО, фотофобии, слезотечения, ощущения инородного тела, инъецированности конъюнктивы, отека и покраснения периорбитальных тканей, наличия диплопии, глазных симптомов (Штельвага, Еллинека, Грефе, Кохера и т. д.). Уточнить диагноз



Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

позволяют анамнестические данные — отсутствие изменений выстояния глазных яблок с детского возраста (помогает изучение фотографий прошлых лет), сопутствующих аутоиммунных болезней щитовидной железы, признаков АИО при офтальмологическом и сонографическом осмотре.

Экзофтальм как следствие орбитальных целлюлитов исключается у больных АИО на основании офтальмологического осмотра и сонографии орбит.

Экзофтальм опухолевого генеза, который чаще бывает односторонним, дифференцируют с асимметричным выстоянием глазных яблок при АИО. Верификации диагноза помогает проведение сонографии либо КТ орбит, в ряде случаев — КТ черепа. Данные методы исследования позволяют подтвердить либо исключить опухолевый генез экзофтальма (первичные гемангиомы и саркомы орбиты; менингиомы и карциномы с прогрессирующим ростом в направлении глазницы; орбитальные метастазы карцином бронхов, опухолей молочных желез).

Двусторонний экзофтальм, обусловленный двусторонними артериовенозными аневризмами пещеристых пазух, дифференцируют с АИО на основании отсутствия клинических признаков АИО и наличия данных рентгенографии и КТ черепа, подтверждающих локализацию двусторонних артериовенозных аневризм, исходящих из пещеристых пазух.

Реже приходится проводить дифференциальную диагностику АИО с экзофтальмом при врожденных аномалиях черепа (краниостеноз), костном ксантоматозе (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена), с синдромом Мёбиуса, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется врожденной двусторонней офтальмоплегией, лицевой диплегией, полиневропатическим компонентом, аномалиями развития костной системы (дизрафический статус), ожирением.

Лечение. Выбор схемы терапии больных АИО зависит от того, сочетается ли данное заболевание с другой аутоиммунной патологией (болезнью Грейвса, тиреоидитом Хасимото), наблюдается ли тиротоксикоз либо гипотироз, каковы тяжесть офтальмопатии и выраженность симптомов воспаления.

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

В течении АИО можно выделить периоды обострения и спонтанных ремиссий. Менее чем у 10 % больных развивается тяжелая глазная симптоматика АИО. В 50 % случаев ретракция век исчезает при коррекции тиротоксикоза. Часто временны и дисфункции экстраокулярных мышц. Проптоз глазных яблок, однажды достигнув своего максимума, обычно остается неизменным. Вовлечение зрительного нерва в патологический процесс порой сложно предотвратить, несмотря на то что пациенты с риском развития невротии могут быть выявлены методами, позволяющими оценить объем экстраокулярных мышц.

Нет единой схемы лечения АИО, оптимальной во всех случаях заболевания, однако можно выделить основные общепринятые принципы терапии и коррекции, базирующиеся на следующих положениях: у больных с АИО необходимо достигать эутиреоидного состояния и поддерживать его в течение всей болезни; воспалительный компонент АИО должен быть ликвидирован первично до хирургических реконструктивных операций; хирургическую реконструкцию при АИО необходимо выполнять в четко определенной последовательности.

Коррекция тиреоидной функции. При наличии признаков нарушения функции щитовидной железы обязательно проводится ее коррекция.

Коррекция тиротоксикоза у пациентов с болезнью Грейвса, сочетающейся с аутоиммунной офтальмопатией. В начале лечения применяются оптимальные терапевтические дозы тиростатиков, которые постепенно снижаются под контролем клинических симптомов и уровней Т3 и Т4 в крови.

Производные тиоамидов (метимазол, карбимазол) блокируют синтез Т3 и Т4 на уровне йодированных тирозинов, что приводит к снижению циркулирующих в крови тиреоидных гормонов и способствует уменьшению симптомов тиротоксикоза.

Критериями для снижения дозы являются: нормализация массы тела, стабилизация артериального давления, ликвидация вегетативных реакций. Лечение поддерживающей дозой проводится не менее 24 мес, так как ранняя отмена препарата неизбежно приводит к рецидиву болезни Грейвса. При назначении тиоамидов возможно развитие лейкопении, поэтому необходимо контролировать общий анализ крови.

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

В дополнение к тиростатикам и блокаторам В-адренергических рецепторов применяются гормоны щитовидной железы (левотироксин) для профилактики медикаментозного гипотироза, сопровождающегося увеличением размеров щитовидной железы и утяжелением АИО (25—50—75 мкг/сут).

Коррекция повышенной функции щитовидной железы у больных аутоиммунным тиреоидитом, сочетающимся с аутоиммунной офтальмопатией. Проявления гиперфункции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите — от легких явлений гипертироза до минимальных проявлений симптомокомплекса тиротоксикоза — легко ликвидируются небольшими дозами тиростатических препаратов (10—15 мг метимазола) за сравнительно короткий промежуток времени (1—3 нед).

Параллельно в схему тиростатической терапии можно вводить небольшие дозы (В-адреноблокаторов (40—120 мг/сут пропранолола (обзидана) и т. д.). В случае использования глюкокортикоидов при лечении аутоиммунного тиреоидита, сочетающегося с аутоиммунной офтальмопатией, доза тиоамидов (мерказолила (тиамазола), карбимазола) может еще более снижаться — до 5 мг/сут, вплоть до полной отмены вследствие потенцирования тиростатического эффекта.

При лечении больных аутоиммунным тиреоидитом принимаются во внимание волнообразный характер этого заболевания (чередование состояний гипертироза, эутироза и гипотироза, особенно в начале болезни), возможность быстрого возврата симптомов гиперфункции щитовидной железы после респираторных инфекций и т. д., провоцирующих клинко-иммунологическую декомпенсацию.

Коррекция гипотироза. Проводится синтетическими тироид-ными гормонами (Л-тироксин, трийодтиронин), которые устраняют клинко-метаболические проявления симптомокомплекса гипотироза. Средние дозы при заместительной терапии — от 75 до 150 мкг/сут. У пожилых больных лечение начинается с малых доз — 25—50 мкг/сут. Каждые 3—5 дн доза увеличивается до оптимальной, позволяющей поддерживать эутиреоидное состояние. Адекватность дозы тироидных гормонов оценивается по исчезновению клинической симптоматики гипотироза, нормализации уровня ТSH крови.

Иммunosupрессивная терапия. Иммunosupрессия представляет собой специфический метод терапии ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе и АИО. Из большой группы иммунодепрессантов (цитотоксические средства и антиметаболиты, антибиотики и

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

алкилирующие агенты, антилимфоцитарный иммуноглобулин и глюкокортикоиды) в лечении АИО при заболеваниях щитовидной железы предпочтение отдается глюкокортикоидам.

Основанием для проведения иммуносупрессивной терапии у больных АИО являются наличие тяжелой формы заболевания в активной фазе (класс 2, степень с; класс 3, степени в, с; класс 4, степени а, в, с; класс 6) либо сочетание АИО средней тяжести в активной фазе с аутоиммунным тиреоидитом при наличии клинико-иммунологических признаков активности процессов аутоагрессии (выражен воспалительный компонент АИО, плотная щитовидная железа >3+ либо нарастание ее объема и плотности, возрастание титров аутоантител к тиреоидной пероксидазе и тироглобулину, иммуноглобулина G, CD19+-лимфоцитов). У больных с сочетанной аутоиммунной патологией (болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото и АИО) вопрос об использовании иммуносупрессоров решается на основании комплексной оценки состояния больного, выраженности клинико-лабораторных признаков аутоагрессии, особенностей течения каждого из органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Выбор в пользу использования иммуносупрессоров определяется тяжестью лидирующей аутоиммунной патологии у конкретного больного (аутоиммунного заболевания щитовидной железы либо АИО).

Кортикостероиды широко используются в лечении АИО для устранения симптомов воспаления и уменьшения орбитального отека, в том числе и при развитии нейропатии зрительного нерва.

Они наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания, до развития выраженного фиброза, однако истинные механизмы их действия при АИО до конца не ясны. Уточняется характер влияния глюкокортикоидов на иммунные реакции.

Оказалось, что только высокие дозы глюкокортикоидов вызывают подавление выработки аутоантител, ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов. Глюкокортикоиды играют важную роль в стабилизации клеточных мембран и мембран органелл за счет воздействия на систему клеточных ферментов фосфолипаз (неспецифический противовоспалительный эффект). Снижение текучести мембран лимфоцитов делает иммунокомпетентные клетки малоактивными, неспособными к экспрессии рецепторов и клеточному взаимодействию (неспецифическое иммуносупрессивное действие). Важное значение имеет и так называемый эффект стероидной ловушки (глюкокортикоиды тормозят процесс рециркуляции) — перехода лимфоцитов и моноцитов из кровотока в интерстиций тканей на уровне

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

микроциркуляторного русла с последующей эвакуацией лимфоцитов. В результате этого происходит отграничение очага воспаления, прекращается поступление в него новых аутореактивных лимфоцитов, что способствует затуханию процесса. Комплексное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов приводит к мощному терапевтическому эффекту.

Используются следующие схемы приема преднизолона:

- а) преднизолон в дозе 1,0—1,5 мг/кг массы тела по альтернирующей схеме через день в течение 4—6—8—12 нед. При необходимости схема продолжается до 48—52 нед;
- б) метилпреднизолон в дозе 500—1000 мг внутривенно в течение 3 дн либо через день (пульс-терапия), затем больной переводится на таблетированные глюкокортикоиды;
- в) сочетание облучения орбит с пульс-терапией глюкокортикоидами (затем длительный пероральный прием в дозе 1,0— 1,5 мг/кг массы тела).

В последнее десятилетие офтальмологические центры за рубежом, занимающиеся проблемой АИО, отказались от техники ретробульбарного введения глюкокортикоидов и других препаратов у больных с данной патологией.

Использование альтернирующих схем приема глюкокортикоидов снижает вероятность развития ряда их побочных эффектов (гипореактивность, гипоплазия коры надпочечников). Вероятность пептических язв и диспептических расстройств снижается при использовании обволакивающих препаратов, антацидов. Явления медикаментозного гиперкортицизма (в случае продолжительного приема преднизолона, до 48—52 нед) после отмены препарата подвергаются обратному развитию достаточно быстро. Назначение глюкокортикоидов диктует необходимость тщательного динамического наблюдения за больными в целях своевременного предотвращения развития тяжелых побочных реакций (язвенных кровотечений, активации герпетических, микозных и других инфекций). Следует иметь в виду возможность возникновения психотических реакций, тромбозов, асептических некрозов бедренной кости, провокации глаукомы, катаракты, стероидного диабета, снижения репаративных процессов.

Абсолютных противопоказаний к приему глюкокортикоидов нет. Относительными противопоказаниями являются состояния, которые входят в спектр побочных эффектов самой кортикостероидной терапии. При определении показаний следует учитывать анамнестические сведения о туберкулезе, пиелонефрите, склонности к тромбозам,

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

остеопорозе, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, глаукоме, беременности, нарушениях углеводного обмена и неблагоприятных результатах применения глюкокортикоидов в прошлом.

Циклоспорин, как препарат, ингибирующий иммунокомпетентные клетки, является альтернативой преднизолону, однако он также обладает целым рядом побочных эффектов.

Циклоспорин — эффективный иммунодепрессант, щадяще действующий на костный мозг и не подавляющий глубоко процесс фагоцитоза. Действие циклоспорина А на иммунный ответ осуществляется главным образом на ранней стадии, предупреждая активацию Т-хелперов за счет блокирования кальмодулина. В результате подавляется синтез провоспалительных цитокинов.

Циклоспорин А — один из немногих иммунодепрессантов, используемых в эндокринологической клинике в последнее десятилетие. Однако применение циклоспорина связано с риском, характерным для иммунодепрессантов, он может также вызывать поражение печени и почек, гирсутизм, гипертрофию десен, нарушение функции кишечника.

Начальная ежедневная доза циклоспорина — 7,5 мг/кг массы тела. Продолжительность терапии — 12 нед. Циклоспорин дается дважды в день в виде раствора (100 мг на 1 мл), который добавляется к молоку, соку, киселям.

При повышении содержания креатинина в плазме крови более 150 ммоль/л на фоне терапевтических концентраций циклоспорина в крови (250—750 нг/мл) доза препарата снижается либо переходят на прием глюкокортикоидов в дозе 60 мг/сут в течение 2 нед, 40 мг — в следующие 2 нед, 30 мг — 4 нед, 20 мг — еще в течение 4 нед.

В некоторых случаях используется комбинированная терапия преднизолоном и циклоспорином. При начальной терапии глюкокортикоидами в течение 12 нед назначается циклоспорин в дозе 7,5 мг/кг массы тела в сочетании с преднизолоном по 20 мг/сут на следующие 12 нед.

Динамическое наблюдение за больным выполняет врач-офтальмолог (осмотры через 4, 6 и 12 нед монотерапии, 4 и 12 нед комбинированной терапии).

Продолжительность терапии при необходимости может быть увеличена до 52 нед и более. При этом выполняются сонография орбит, сцинтиграфия с октреотидом  $^{111}\text{In}$ , КТ орбит, контролируются биохимические параметры крови, содержание свободного Т4, TSH, TPOAb, TgAb.

Иммунокоррекция методами гравитационной хирургии. Проводится при тяжелых формах АИО, особенно в случаях сочетания данного заболевания с другими аутоиммунными болезнями (болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото, ревматоидный артрит и т. д.), как вспомогательный метод терапии (дополнительный к иммуносупрессивной терапии).

Плазмаферез эффективен в активной воспалительной фазе АИО и неэффективен при хронической непрогрессирующей АИО в состоянии клинико-иммунологической компенсации.

Проводятся 4 сеанса плазмафереза в течение 5—8 дн с удалением за сеанс 2 л плазмы и замещением этого объема донорской свежезамороженной плазмой и изотоническим раствором хлорида натрия. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов, органоспецифических аутоантител (АМАb, ТВII-Ab) Уменьшается в среднем в 3 раза.

Второй курс плазмафереза проводится при необходимости через 3-6 мес.

Плазмаферез сочетается с иммуносупрессивной терапией глюкокортикоидами (1,0—1,5 мг/кг массы тела в сутки) в течение 3 мес и более, так как в случае монологения плазмаферезом достигается только временный эффект на 1—2-й неделе с последующим возобновлением активности болезни и нарастанием клинической симптоматики.

Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

Из других методов гравитационной хирургии в клинике используется гемосорбция, апробируются различные схемы иммуносорбции.

Облучение орбит. Метод радиотерапии орбит начал применяться в лечении больных с АИО 50 лет тому назад. Параллельно, исходя из бытующих тогда представлений о патогенезе данного заболевания, проводилось облучение и гипофиза, что несколько дискредитировало эффективность данного метода радиотерапии АИО. В последние годы облучение орбит широко используется в лечении АИО в специализированных центрах за рубежом. Оно сочетается с терапией глюкокортикоидами.

Данный метод показан при неэффективности других схем лечения, высокой активности процесса.

Нежелательно облучение орбит при наличии сопутствующей патологии — сахарного диабета (из-за ухудшения течения диабетической ретинопатии).

Суммарная доза, которая дается на область орбит, достигает 20 Гр (2000 рад). Обычно при такой дозе не наблюдается побочных эффектов (они возможны при ошибках в расчете лоз или методике выполнения), либо они минимальны.

В начале терапии возможно нарастание симптомов воспаления конъюнктивы. Встречаются случаи катаракты и ретинопатии, развитие синдрома «сухих глаз».

Механизмы лечебного действия радиотерапии орбит при АИО неизвестны. Обсуждается возможное влияние рентгеновского облучения на функцию фибробластов тканей орбиты и продукцию ряда цитокинов, функцию цитотоксических лимфоцитов.

Хорошие результаты получены при сочетании курсов высоких доз преднизолона и радиотерапии орбит. Использование глюкокортикоидов в течение 3—8 нед после облучения орбит позволяет избежать усиления симптомов АИО у некоторых больных.



Добавил(а) Wobe  
10.12.10 00:52

---

Хирургическое лечение. Экстренное хирургическое вмешательство выполняется только в случае прогрессирующей невропатии зрительного нерва, не поддающейся консервативной терапии. Во всех остальных ситуациях корректирующие хирургические вмешательства откладываются до ликвидации активной фазы АИО.

Большинство хирургов полагают, что оперативные вмешательства должны выполняться в следующей последовательности: сначала декомпрессия орбит, затем коррекция диплопии и только после этого — операция на веках.

Декомпрессия орбит проводится как в случае прогрессирующего падения зрения из-за компрессии зрительного нерва, так и при выраженном экзофтальме. Техника декомпрессии орбит постоянно совершенствуется, используются венечный, нижнемедиальный и боковые доступы.

Местная терапия. У больных АИО для предотвращения развития кератита широко используются «искусственные слезы» и разнообразные глазные капли, гели, обладающие протективным действием.

У больных с незначительными проявлениями АИО (фотофобия, слезотечение, ощущение инородного тела) часто бывает достаточно местной терапии глюкокортикоидами. Используются 0,5 % суспензия гидрокортизона, 0,1 % раствор дексаметазона.

Терапия ферментными препаратами (урокиназа местно в виде аппликаций, инъекции лидазы подкожно), средствами, влияющими на метаболические процессы (инъекции пирацетама, солкосерила, ФИБС, АТФ) и микроциркуляцию (дицинон, этамзилат), препаратами, улучшающими венозный отток из орбиты (кавинтон) и т. д., носит лишь вспомогательный характер (в протоколы лечения АИО за рубежом не входит).

В схему лечения больных АИО с выраженным отеком периорбитальных тканей либо с начальными признаками компрессии зрительного нерва включаются диуретики (фуросемид, лазикс, гипотиазид, триампур, диакарб и т. д.).