

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И.В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

Реферат

Тема: «Эндокринная офтальмопатия».

Выполнила: ординатор специальности

Эндокринология

Фирсова Олеся Ильинична

Красноярск 2020г.

Содержание:

1. Понятие
2. Причины
3. Патогенез
4. Клинические проявления
5. Классификация
6. Диагностика
7. Лечение

Эндокринная офтальмопатия — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии.

По современным представлениям ЭОП – самостоятельное прогрессирующее аутоиммунное заболевание органа зрения, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ. В 80% случаев ЭОП развивается при ДТЗ, в 10% при АИТ у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов и в 10% - на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов и ТТГ при отсутствии аутоиммунной патологии в анамнезе, так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса [12]. Частота развития клинически выраженной ЭОП при ДТЗ составляет 30 - 50%. Доказано, что реальная частота ЭОП у пациентов с ДТЗ намного выше, если учитывать долю субклинических форм [9, 10, 75]. Развитие ЭОП сопровождается патологическими изменениями в мягких тканях орбиты: РБК, ЭОМ, вовлечением ЗН и роговицы, а также придаточного аппарата глаза (век, конъюнктивы, слезного мясца, слезной железы). Крайне тяжелое течение ЭОП развивается примерно в 3 -5% случаях .

Этиология

Эндокринная офтальмопатия возникает на фоне первичных аутоиммунных процессов в щитовидной железе. Глазная симптоматика может появиться одновременно с клиникой поражения щитовидной железы, предшествовать ей или развиваться в отдаленные сроки (в среднем через 3-8 лет).

Эндокринная офтальмопатия может сопутствовать тиреотоксикозу (60-90%), гипотиреозу (0,8-15%), аутоиммунному тиреоидиту (3,3%), эутиреоидному статусу (5,8-25%).

Факторы, инициирующие эндокринную офтальмопатию, до сих пор окончательно не выяснены. В роли пусковых механизмов могут выступать респираторные инфекции, малые дозы радиации, инсоляция, курение, соли тяжелых металлов, стресс, аутоиммунные заболевания (сахарный диабет и пр.), вызывающие специфический иммунный ответ.

Патогенез.

Эндокринная офтальмопатия – аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с вторичным вовлечением глаза.

В настоящее время существуют две теории патогенеза ЭОП. Согласно одной из них, в качестве возможного механизма рассматривают перекрестное реагирование антител к щитовидной железе с тканями орбиты, наиболее

часто встречающееся при диффузном токсическом зобе (ДТЗ). На это указывает частое сочетание (в 90% случаев) ЭОП и ДТЗ [8] и частое одновременное их развитие, уменьшение выраженности глазных симптомов при достижении эутиреоза. У больных с ДТЗ и ЭОП отмечается высокий титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), который снижается на фоне тиреостатической терапии. По мнению других авторов, ЭОП – самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей. В 5–10% случаев при ЭОП не выявляется дисфункции щитовидной железы. При ЭОП выявляются антитела к мембранам глазодвигательных мышц (с мол. массой 35 и 64 кД; антитела, стимулирующие рост миобластов), фибробластам и орбитальной клетчатке. Причем антитела к глазодвигательным мышцам выявляются не у всех больных, в то время как антитела к орбитальной клетчатке можно считать маркером ЭОП. Под действием пусковых механизмов, возможно, вирусной или бактериальной инфекции (ретровирусы, *Yersenia enterocolitica*), токсинов, курения, радиации, стресса у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены. При ЭОП имеется антигенспецифический дефект Т-супрессоров. Это делает возможным выживание и размножение клонов Т-хелперов, направленных против аутоантигенов щитовидной железы и мягких тканей орбиты. В ответ на появление аутоантигенов Т-лимфоциты и макрофаги, инфильтрируя ткани орбиты, высвобождают цитокины. Цитокины индуцируют образование молекул основного комплекса гистосовместимости II класса, теплошоковых протеинов и адгезивных молекул. Цитокины стимулируют пролиферацию ретробульбарных фибробластов, выработку коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ с белками образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты. При гипертиреозе дефект иммунологического контроля усугубляется: при декомпенсированном ДТЗ уменьшается количество Т-супрессоров. При ДТЗ снижается также активность естественных киллеров, что приводит к синтезу аутоантител В-клетками и запуску аутоиммунных реакций. Развитие ЭОП при гипотиреозе можно объяснить следующим образом. В норме трийодтиронин (Т3) ингибирует синтез ГАГ. При гипотиреозе в связи с дефицитом Т3 ингибирующий эффект уменьшается. Кроме того, высокий уровень ТТГ приводит к увеличению экспрессии HLA-DR на тиреоцитах, что усиливает патологический процесс в орбитах.

Клиническая картина

Основные симптомы:

- ощущение песка в глазах;

- светобоязнь;
- слезотечение;
- при офтальмопатии появляется сухость глаз;
- диплопия – двоение изображения при отведении взгляда в сторону;
- головная боль;
- экзофтальм – пучеглазие;
- симптом Кохера – появление видимого участка склеры между верхним веком и радужной оболочкой при взгляде вниз;
- косоглазие;
- офтальмопатия вызывает покраснение конъюнктивы, склер;
- пигментация кожи век;
- редкое моргание;
- невозможность отведения глаз в стороны;
- дрожание, загибание век.

Клинические наблюдения за больными с ЭОП позволяют выделить три самостоятельных формы заболеваний: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. В ходе развития патологического процесса тиреотоксический экзофтальм может перейти в отечный экзофтальм, который может завершиться картиной эндокринной миопатии. При последних двух формах морфологически в экстраокулярных мышцах и орбитальной клетчатке в начале процесса наблюдают интенсивную клеточную инфильтрацию, на смену которой приходит стадия фиброза.

Тиреотоксический экзофтальм. Тиреотоксический экзофтальм встречается всегда на фоне тиреотоксикоза, чаще у женщин. Может быть односторонним. Сопровождается тремором рук, тахикардией, снижением массы тела, нарушением сна. Больные жалуются на раздражительность, постоянное чувство жара. Глазная щель у таких больных распахнута, хотя экзофтальма при этом нет, либо он не превышает 2 мм (рис. 2). Увеличение глазной щели происходит за счет ретракции верхнего века (мышца Мюллера – средний пучок леватора верхнего века находится в состоянии спазма). При тиреотоксическом экзофтальме больные редко мигают, характерен пристальный взгляд. Могут быть обнаружены и другие микросимптомы: симптом Грефе (при взгляде книзу появляется отставание верхнего века и обнажается полоска склеры над верхним лимбом), нежный тремор век при их смыкании, но веки смыкаются полностью. Объем движений экстраокулярных мышц не нарушен, глазное дно остается нормальным, функции глаза не страдают. Репозиция глаза не затруднена. Использование инструментальных методов исследования, включая компьютерную томографию и ядерно-магнитный резонанс, доказывает отсутствие изменений в мягких тканях орбиты. Описанные симптомы исчезают на фоне медикаментозной коррекции дисфункции щитовидной железы.

Отечный экзофтальм Отечный экзофтальм появляется как у женщин, так и у мужчин, возникает на фоне гипертиреоза (чаще), гипотиреоза или при эутиреоидном состоянии. Процесс, как правило, двусторонний, но поражение обоих глаз чаще происходит одновременно, интервал иногда составляет несколько месяцев. Начало патологического процесса знаменуется частичным интермиттирующим птозом: верхнее веко по утрам несколько опускается, к вечеру оно занимает нормальное положение, но при этом сохраняется тремор закрытых век. Глазная щель на этой стадии закрывается полностью. В дальнейшем частичный птоз быстро переходит в стойкую ретракцию верхнего века. В механизме ретракции принимают участие три фактора: спазм мышцы Мюллера (на первом этапе), который может быть кратковременным, а затем становится постоянным; постоянный спазм мышцы Мюллера приводит к повышению тонуса верхней прямой мышцы и леватора; длительный повышенный мышечный тонус вызывает возникновение контрактуры в мюллеровской и верхней прямой мышцах. В этот период развивается стационарный экзофтальм. Иногда появлению экзофтальма предшествует мучительная диплопия, обычно с вертикальным компонентом, так как первоначально страдает нижняя прямая мышца. Описанная картина представляет собой компенсированную стадию процесса (рис. 3). Появление белого хемоза у наружного угла глазной щели и вдоль нижнего века, а также возникновение невоспалительного отека периорбитальных тканей и внутриглазной гипертензии характеризуют собой стадию субкомпенсации. Морфологически в этот период находят резкий отек орбитальной клетчатки, интерстициальный отек и клеточную инфильтрацию экстраокулярных мышц (лимфоцитами, плазмócитами, тучными клетками, макрофагами и большим количеством мукополисахаридов), последние оказываются резко увеличенными в 6–8, иногда в 12 раз. Экзофтальм нарастает достаточно быстро, репозиция глаза становится невозможной, глазная щель не закрывается полностью. В месте прикрепления экстраокулярных мышц к склере появляются застойно полнокровные, расширенные и извитые эписклеральные сосуды, которые формируют фигуру “креста”. Симптом “креста” – патогномичный признак отека экзофтальма. Внутриглазное давление остается нормальным только при положении глаза прямо. При взгляде кверху оно повышается на 3–6 мм рт.ст. за счет сдавления глаза увеличенными плотными верхней и нижней прямыми мышцами. Этот признак типичен для ЭОП и никогда не встречается при опухолях орбиты. По мере нарастания патологического процесса ЭОП переходит в стадию декомпенсации, для которой характерно агрессивное нарастание клинических симптомов: экзофтальм достигает больших степеней, появляется несмыкание глазной щели за счет резкого отека периорбитальных тканей и век, глаз неподвижен, возникает оптическая нейропатия, которая может достаточно быстро перейти в атрофию зрительного нерва. В результате сдавления цилиарных нервов развивается тяжелейшая кератопатия или язва роговицы. Без лечения отечный экзофтальм по истечении 12–14 мес. завершается фиброзом тканей орбиты.

Эндокринная миопатия. Эндокринная миопатия – процесс двусторонний, возникает чаще у мужчин на фоне гипотиреоза или эутиреоидного состояния. Заболевание начинается с диплопии, интенсивность которой нарастает постепенно. Диплопия обусловлена резкой ротацией глаза в сторону, ограничением его подвижности. Постепенно развивается экзофтальм с затрудненной репозицией. Другие симптомы, присущие отечному экзофтальму, отсутствуют. Морфологически у таких больных не находят резкого отека орбитальной клетчатки, но имеется резкое утолщение одной или двух экстраокулярных мышц, плотность которых резко повышена. Стадия клеточной инфильтрации очень короткая, и через 4–5 мес развивается фиброз.

Классификация

Отечественные авторы выделяют три формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. ЭОП разделяют также на три стадии по степени компенсации патологического процесса: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Наиболее распространенными и общепризнанными в мире классификациями являются определение тяжести ЭОП —NOSPECS (1969, 1977) и определение

активности ЭОП — CAS (1989).

Стадия		Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие офтальмопатии
1 (O)	A	Ретракция верхнего века: — незначительно выражена — умеренно выражена — резко выражена
	B	
	C	
2 (S)	A	Изменения мягких тканей глазницы (отек, инъекция конъюнктивы): — незначительно выражена — умеренно выражена — резко выражена
	B	
	C	
3 (P)	A	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок): — незначительно выражен (3-4 мм больше нормы) — умеренно выражен (5-7 мм больше нормы) — резко выражен (более 8 мм)
	B	
	C	
4 (E)	A	Поражение мышц глазницы: — диплопия без ограничения движения глазных яблок — ограничение движения глазных яблок — фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
	B	
	C	
5 (C)	A	Поражение роговицы: — сухость — изъязвление — помутнение, некроз, перфорация
	B	
	C	
6 (S)	A	Поражение зрительного нерва: — незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3) — умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1) — резко выражено (острота зрения менее 0,1)
	B	
	C	

На основании анализа особенностей клинической картины оценивается активность и тяжесть ЭОП, что позволит в дальнейшем правильно подойти к выбору тактики лечения. Активность (шкала клинической активности — CAS) определяют по 7 основным и 3 дополнительным параметрам, активную и неактивную ЭОП:

- 1) спонтанная ретробульбарная боль;
- 2) боль при взгляде вверх или вниз;
- 3) покраснение век;
- 4) инъекция конъюнктивы;
- 5) отек век;
- 6) хемоз;

7) покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца.

ЭОП считается неактивной при 1—2 баллах, активной — при 3 и более баллах ($CAS \geq 3/7—10$). Дополнительные признаки определяют при динамическом наблюдении офтальмологом неактивной ЭОП (повторный осмотр через 2 мес), повторно устанавливают степень активности ЭОП для определения дальнейшей тактики ведения больного;

Диагностика.

Диагностика ЭОП основывается на патогномичном симптомокомплексе, но затруднения возникают при одностороннем поражении, эутиреоидном состоянии (эутиреоидная болезнь Грейвса), на ранней стадии ЭОП, когда первые жалобы характерны для «синдрома сухого глаза» (чувство «засоренности», «сухости», непостоянной гиперемии конъюнктивы и др.) или других заболеваний переднего отрезка глаза (слезотечение, светобоязнь и др.). Другими «ранними» жалобами больных могут быть непостоянная диплопия (в основном утром, после сна), отеки век (в основном в утренние часы). При наличии таких жалоб врачу общей практики необходимо больного направить на консультацию к узким специалистам (офтальмологу и эндокринологу).

Далее переходят к лабораторному исследованию.

1. При подозрении на функциональные нарушения ЩЖ пациент направляется на исследование базального уровня гормонов щитовидной железы. Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3.
2. Исследование иммунологических маркеров. Антитела к рТТГ выявляются у 99—100% больных ДТЗ.
3. УЗИ ЩЖ: определяются объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин — 25 мл. Эхогенность ЩЖ средняя, структура равномерная.
4. Осмотр врачом офтальмологом.:
 1. Визометрия.
 2. Биомикроскопия с витальными красителями.
 3. Тонometрия по Маклакову (только при сохранности роговицы, при признаках повреждения даже эпителия роговицы — тонometriю проводят пальпаторно).
 4. Офтальмоскопия.

5. Обследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, репозиции и др.).
 6. КТ периметрия (уточненные поля зрения).
 7. Оптическая когерентная томография ДЗН и макулярной области (при признаках оптической нейропатии).
 8. Исследование цветового зрения.
 9. Повторную компьютерную томографию орбит в 2 проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей проводят 1 раз в год или при значительном ухудшении состояния глаз (резкое снижение зрения, инфильтрат или язва роговицы).
5. Объективная оценка активности и тяжести течения ЭОП необходима для понимания естественного течения заболевания, оценки влияния ЭОП на конкретного пациента, определения риска развития оптической нейропатии и решения вопроса о назначении или коррекции лечения с целью профилактики возможного снижения зрения, оценки эффективности и возможных побочных эффектов терапии.

Лечение ЭОП

Учитывая возможные тяжелые исходы, любое лечение ЭОП многокомпонентно, оно включает медикаментозную терапию, лучевую терапию, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в различных комбинациях, симптоматическую терапию, включая физиотерапию.

Симптоматическое лечение ЭОП

Лечение любой ЭОП (независимо от степени активности и тяжести) сопровождается симптоматической терапией. Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендуется местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня, и/или мазей на ночь, при кератопатии — дополнительно назначение антисептиков, препаратов, обладающих репаративными свойствами, и мазевых форм, при более значительных повреждениях — антибактериальных капель, репаративных и глазных мазей.

Лечение легкой неактивной ЭОП

Критерием назначения лечения у больных с легкой степенью ЭОП является качество их жизни. Для большинства пациентов с легкой и неактивной ЭОП предпочтительна выжидательно-наблюдательная тактика или проведение только симптоматической терапии.

Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) ЭОП.

Терапией первого выбора при активной тяжелой ЭОП ($CAS \geq 3/7-10$) является пульс-терапия глюкокортикоидами. В качестве терапии первого выбора при активной ЭОП и при оптической нейропатии предпочтительно внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) по протяженной схеме (в течение 3 мес).

Схемы:

1. Метилпреднизолон внутривенно капельно по 1000 мг 1 р/сут 3 дня подряд в неделю, затем Метилпреднизолон внутривенно капельно по 500 мг 1 раз в неделю, 3 недели, затем Метилпреднизолон внутривенно капельно по 250 мг 1 раз в неделю, 3 недели, Метилпреднизолон внутривенно капельно по 125 мг 1 раз в 10 дней, 3 недели.
2. Максимально Метилпреднизолон внутривенно капельно по 1000 мг 1 р/сут 5-7 дней подряд в неделю, затем Метилпреднизолон внутривенно капельно по 500 мг 1 раз в неделю, 3 недели, затем Метилпреднизолон внутривенно капельно по 250 мг 1 раз в неделю, 3 недели, Метилпреднизолон внутривенно капельно по 125 мг 1 раз в 10 дней, 3 недели.

Оценка эффективности лечения Критериями эффективности лечения является достижение компенсации или субкомпенсации эндокринной офтальмопатии.

До назначения пульс-терапии необходимо исключить острые инфекции, нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. В дальнейшем необходим мониторинг с целью раннего выявления побочных эффектов.

Лечение оптической нейропатии

Назначение комплексной терапии, включающей глюкокортикоиды и/или хирургическую декомпрессию орбиты при оптической нейропатии,

является единственным методом лечения, доказавшим свою эффективность.

В качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии предпочтительно внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульстерапия) по протяженной схеме (в течение 3 мес).

При отсутствии улучшения зрительных функций в течение первых 2 нед проводится декомпрессия орбиты по ургентным показаниям. Вместе с теми следует помнить, что декомпрессия орбиты не обладает преимуществом по сравнению с пульс-терапией и не позволяет избежать последующего назначения глюкокортикоидов. Декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов в эутиреоидном состоянии и неактивной (по крайней мере, в течение последних 6 мес) ЭОП.

Хирургическое лечение ЭОП

Хирургическое лечение ЭОП проводится только в специализированных офтальмологических центрах и включает:

- 1) декомпрессию орбиты при выраженном и/или одностороннем остаточном экзофтальме;
- 2) операции на экстраокулярных мышцах (при вторичном косоглазии);
- 3) операции на леваторе (при ретракции) и блефаропластику.

Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид. Реконструктивная хирургия вторичного косоглазия и век при неактивной ЭОП более эффективна.

Лучевая терапия на область орбит

Лучевая терапия (конформная дистанционная лучевая терапия или дистанционная гамма-терапия) на область орбит показана пациентам с активной ЭОП при наличии признаков отека мягких тканей орбиты, определяемых при КТ орбит. По данным открытых исследований, эффективность лучевой терапии как монотерапии составляет

около 60%. Обычно используют следующую схему лучевой терапии: 20 Гр на орбиту, разделенных на 10 доз в течение 2—3 нед с бокового поля, выводя из зоны облучения глаз. Большую эффективность (до 95%) показала комбинация глюкокортикоидов (внутривенно или местно) с

лучевой терапией. Лучевая терапия противопоказана при поражении роговицы (инфильтрат, язва) ее с осторожностью следует назначать пациентам с диабетической ретинопатией или тяжелой артериальной гипертензией.

Всем пациентам с ЭОП необходимо:

— стандартное офтальмологическое обследование, исследование цветового зрения, компьютерная

периметрия (уточненные поля зрения), КТ орбит в

двух проекциях;

— обследование у эндокринолога;

— адекватное лечение с целью быстрого достижения и поддержания стойкого эутиреоза;

— направление в специализированный центр, за исключением случаев неактивной легкой ЭОП;

— рекомендации по отказу от курения;

— у пациентов с угрозой потери зрения терапией первого выбора является внутривенное введение глюкокортикоидов, при недостаточной эффективности (отсутствует улучшение остроты зрения или зрение продолжает снижаться) через 2 нед лечения необходимо провести декомпрессию орбиты по ургентным показаниям.

Список используемой литературы.

1. Ученик Эндокринология. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с: ил.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы.