

3. Angusti T. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1006—1009.
4. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Gram J. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 6. — P. 485—492.
5. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4439—4444.
6. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006.
7. Burch H. B. et al. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 553—559.
8. Carlier T., Salaun P. Y., Cavarec M. B. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2006. — Vol. 27, N 7. — P. 559—566.
9. Cunnien A. J., Hay I. D., Gorman C. A. et al. // J. Nucl. Med. — 1982. — Vol. 23, N 11. — P. 978—983.
10. Eschmann S. M., Thelen M. H., Dittmann H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114, N 5. — P. 222—226.
11. Grosso M., Traino A., Boni G. et al. // Cancer Biother. Radiopharm. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 218—223.
12. Hamburger J. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 1019—1024.
13. Hao S. T., Reasner C. A., Becker R. A. // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 484—485.
14. Henneman G., Krenning E. P., Sankaranarayanan K. // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 1369—1372.
15. Holm L. E., Dahlqvist I., Israelson A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 188—192.
16. Kendall-Taylor P., Keir M. J., Ross W. M. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 289, N 6441. — P. 361—363.
17. Metso S., Jaatinen P., Huhtala H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 61, N 5. — P. 641—648.
18. Nordyke R. A., Gilbert F. I., Jr. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32. — P. 411—416.
19. Saenger E. L., Thoma G. E., Thomkins E. A. // J. A. M. A. — 1968. — Vol. 205. — P. 147—152.
20. Santos R. B., Romaldini J. H., Ward L. S. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 7. — P. 525—530.
21. Shapiro B. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34. — P. 1638—1641.
22. Tajiri J. // Kaku Igaku. — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 115—122.

Поступила 08.02.07

© А. Б. ДАЛМАТОВА, Е. Н. ГРИНЕВА, 2007

УДК 615.357.015.2:615.276.2].03:617.7-02:616.441-008.61].036.8

А. Б. Далматова, Е. Н. Гринева

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИКЛОСПОРИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

ФАЗ и СР ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

Целью исследования явилась оценка эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном и циклоспорином инфильтративной офтальмопатии (ИО) болезни Грейвса. 24 пациента (15 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 лет до 71 года с тяжелой активной офтальмопатией рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали пульс-терапию метилпреднизолоном, больные 2-й группы — комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей по шкале CAS (clinical activity score), STI (soft tissue inflammation), среднему экзофтальму, степени дисфункции экстраокулярных мышц, суммарному диаметру экстраокулярных мышц по данным компьютерной томографии через 2 нед от начала и через 36 нед после отмены терапии.

Через 2 нед терапии в обеих группах наблюдали снижение CAS, уменьшение воспалительных проявлений мягких тканей по шкале STI, уменьшение среднего экзофтальма. Через 36 нед после отмены терапии показатели пациентов 1-й группы вернулись к исходным, тогда как у пациентов 2-й группы сохранялся достигнутый положительный эффект.

Ключевые слова: пульс-терапия, метилпреднизолон, комбинированная терапия, офтальмопатия Грейвса.

The study was undertaken to evaluate the efficiency of methylprednisolone pulse therapy versus combined therapy with prednisolone and cyclosporine in the treatment of Graves' infiltrative ophthalmopathy. Twenty-four euthyroid patients (15 females and 9 males) aged 28 to 71 years who had severe active ophthalmopathy were randomized into 2 groups. Group 1 patients received pulse therapy with methylprednisolone while Group 2 patients were treated with a combination of prednisolone and cyclosporine. The efficiency of therapy was evaluated by the changes in indices by the clinical activity score (CAS), soft tissue inflammation (STI), average exophthalmos, the dysfunction of extraocular muscles, the total diameter of extraocular muscles by the data of computed tomography 2 weeks before the initiation of therapy and 36 weeks after its discontinuation.

Following 2-week therapy, the patients from both groups had lower CAS, diminished inflammatory soft tissue manifestations by the STI scale, and alleviated average exophthalmos. Thirty-six weeks after therapy discontinuation, the values returned to the baseline ones in Group 1 patients whereas the achieved positive effect is retained in Group 2 patients.

Key words: pulse therapy, methylprednisolone, combined therapy, Graves' ophthalmopathy.

Инфильтративная офтальмопатия (ИО) является наиболее распространенным экстрагипоталамическим проявлением аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Она встречается более чем у 50% пациентов с болезнью Грейвса, реже у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Ее проявления варьируются от минимальных до тяжелой офтальмопатии, значительно снижающей качество жизни больных. Тяжелая активная офтальмопатия требует назначения иммуносупрессивной терапии. В течение многих лет препаратами выбора счита-

ются глюкокортикоиды. Они оказывают быстрый эффект, однако при отмене терапии или уменьшении дозы высока вероятность возвращения симптомов офтальмопатии. В литературе опубликованы данные в том, что добавление к терапии циклоспорина как мощного иммуносупрессанта улучшает прогноз пациентов с ИО и снижает вероятность рецидива. Мы провели исследование, в котором сравнили эффективность монотерапии метилпреднизолоном и комбинации преднизолона и циклоспорина у больных ИО.

Материалы и методы

В исследование включили 24 пациентов с тяжелой активной офтальмопатией.

Критерии включения: возраст от 20 до 75 лет; наличие тяжелой ИО; наличие активной ИО; длительность ИО не более 24 мес; эутиреоз на фоне поддерживающей дозы анти тиреоидных препаратов или без терапии в течение последних 2 мес; информированное согласие.

Критерии исключения: сопутствующие инфекционные заболевания; СД 2-го типа, декомпенсированный СД 2-го типа; артериальная гипертензия с артериальным давлением выше 160/90 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии; наличие остеопороза; переломы костей в течение последнего года; психические заболевания; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; двукратное повышение печеночных и/или панкреатических ферментов; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; предшествующая иммуносупрессивная терапия, рентгенотерапия или хирургическое лечение офтальмопатии.

Методы исследования:

- оценка тяжести ИО;
- оценка активности ИО;
- оценка воспалительных проявлений мягких тканей орбит (подробно об указанных методах изложено ниже);
- определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (св.Т₃, св.Т₄) электрохемолуминесцентным методом на анализаторе Access, Beckman Coulter и титра микросомальных антител в сыворотке иммуноферментным методом (Immunotech/Чехия);
- ультразвуковое исследование щитовидной железы с оценкой структуры и объема щитовидной железы на аппарате Aloka-5500, Япония;
- экзофтальмометрия на экзофтальмометре Хертеля (в норме до 18 мм при базе 100 мм), офтальмологическое обследование;
- компьютерная томография (КТ) орбит (GE Signa Infinity 1,5 Тл) с оценкой среднего диаметра экстраокулярных мышц (средний диаметр нижних, верхних, латеральных и медиальных прямых мышц);
- А-mode ультрасонография с определением рефлексивности экстраокулярных мышц на аппарате NIDEK 3300;
- электрокардиография;
- фиброгастродуоденоскопия для оценки состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки;
- контроль артериального давления;
- контроль глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды;
- контроль массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ);
- биохимический и клинический анализы крови.

Методы оценки тяжести и активности ИО. Тяжесть ИО определяли по степени выраженности проптоза, оптической нейропатии, диплопии (табл. 1).

ИО считают тяжелой, если присутствует 1 симптом, соответствующий тяжелой степени, или 2 симптома, соответствующих умеренной степени, или 1 симптом умеренной степени и 2 легкой степени тяжести. Согласно рекомендациям Bach и Gorman, характер диплопии — интермиттирующая, перемежающаяся или постоянная — определяли по степени дисфункции экстраокулярных мышц. Выделяют 4 степени нарушения функции экстраокулярных мышц (Bach, Gorman, 1987):

1-я — интермиттирующая диплопия, возникает при воздействии провоцирующих факторов;

2-я — непостоянная диплопия, возникает при взгляде в стороны и вверх;

3-я — постоянная диплопия, возникает при взгляде прямо и вниз, корректируется призмами;

4-я — постоянная диплопия, не корректируется призмами.

Активность ИО оценивали по шкале клинической активности и рефлексивности экстраокулярных мышц при ультрасонографии.

По шкале клинической активности (clinical activity score — CAS) активность является суммарным показателем, определяющимся наличием или отсутствием 10 симптомов, каждый из которых оценивают в 1 балл.

Определение клинической активности по шкале CAS (Mourits 1989, 1997).

Основные признаки: спонтанная боль в глазах, боль при движении глаз, покраснение век, отек и набухание век, инъекция конъюнктивы, хемоз, набухание карункула.

Дополнительные признаки: увеличение проптоза на 2 мм за 1—3 мес, снижение остроты зрения за 1—3 мес, снижение подвижности глаза на 5° и более за 1—3 мес.

Максимальное количество баллов по шкале CAS — 10. ИО считали активной при наличии 4 баллов и более по шкале CAS и рефлексивности экстраокулярных мышц 40% и менее по данным ультрасонографии.

Для более детального описания воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит использовали шкалу soft tissue inflammation (STI) — суммарный показатель, определяющийся наличием или отсутствием воспалительных симптомов.

Определение воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит по шкале STI (Dickinson, Pergos, 2001):

Таблица 1
Оценка степени тяжести ИО (Bartalena L., Marcocci C., 2000)

Степень тяжести	Параметр		
	проптоз, мм	диплопия	оптическая нейропатия
Легкая	19—20	Интермиттирующая	Отсутствует или субклиническая
Умеренная	21—23	Непостоянная	Острота зрения 8/10—5/10
Тяжелая	> 23	Постоянная	Острота зрения < 5/10

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Женщины	7	8
Мужчины	5	4
Из них курящие	7	7
Возраст, годы	53,2 (28–71)	52,0 (37–64)
Длительность ИО, мес	11,7 (5–24)	14,1 (9–24)
ТГГ (среднее, мМЕ/л)	1,3	2,3
Всего...	12	12

покраснение конъюнктивы (нет — 0 баллов, легкое — 1, умеренное — 2, тяжелое — 3);
 периорбитальный отек, отек век (нет — 0 баллов, легкий — 1, умеренный — 2, тяжелый — 3);
 дилатация сосудов (нет — 0 баллов, легкая — 1, умеренная — 2, тяжелая — 3);
 покраснение век (нет — 0 баллов, есть — 1);
 SLK — superior limbic ceratoconjunctivitis (нет — 0 баллов, умеренное — 2, тяжелое — 3);
 хемоз (нет — 0 баллов, умеренный — 2, тяжелый — 3);
 воспаление, набухание карункула, плики (нет — 0 баллов, умеренное — 1, тяжелое — 2);
 поражение роговицы (нет — 0 баллов, есть — 2).
 Максимальное количество баллов по данной шкале — 20.

Эффективность терапии оценивали по динамике CAS, STI, проптоза, степени дисфункции экстраокулярных мышц (диплопии), среднему диаметру экстраокулярных мышц при КТ орбит.

Эффективность оценивали через 2 нед от начала лечения и через 4 и 36 нед после отмены терапии.

Безопасность оценивали по наличию и выраженности симптомов ятрогенного синдрома Иценко—Кушинга, повышению уровня глюкозы в крови, депрессии, обострению хронических инфекций, повышению артериального давления, обострению язвенной болезни, лейкопении, анемии, увеличению массы тела, двукратному повышению печеночных ферментов, двукратному повышению панкреатической амилазы, повышению креатинина, мочевины. Безопасность оценивали через 2, 4, 8, 12 нед от начала лечения и через 4 и 36 нед после отмены терапии.

Таблица 3

Исходные данные по оценке ИО пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	среднее		
CAS	5,78 (4—8)	5,89 (4—8)	0,9
STI	4,1 (3—5)	4,3 (3—5)	0,7
Прогноз (средний из 2 глаз)	23,1 (20,0—25,0)	21,8 (20,0—25,0)	0,2
Диплопия, баллы	1,56 (0—3)	1,60 (0—3)	0,9
Средний диаметр мышц, мм	8,1 (5,1—10,4)	8,2 (5,9—11,5)	0,8
Рефлексивность, %	35,0 (33—40)	32,5 (20—40)	0,9

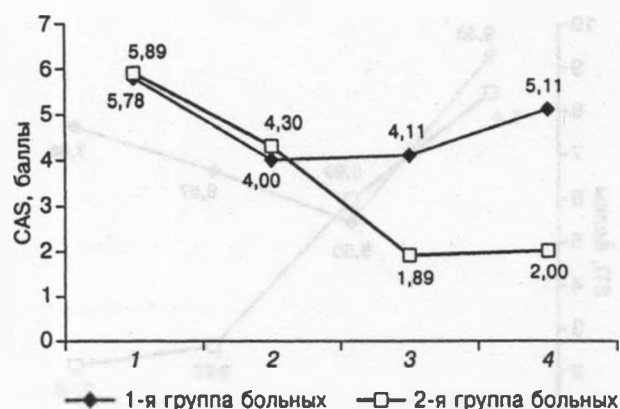


Рис. 1. Динамика CAS на терапии у пациентов с ИО.

Здесь и на рис. 2 и 3: по оси абсцисс — 1 — исходный показатель, 2 — данные, полученные через 2 нед терапии; 3 — через 4 нед после отмены терапии; 4 — через 36 нед после отмены терапии.

Схема исследования. Проведено продольное проспективное рандомизированное исследование. Все 24 пациента методом "несимметричной монеты" рандомизированы в 2 группы по 12 человек в зависимости от схемы терапии. Пациенты 1-й группы получали метилпреднизолон в дозе 12,5 мг/кг в месяц внутривенно капельно (однократно в мес в течение 3 мес); между пульс-терапией — преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 мес с постепенной отменой. Продолжительность терапии — 4,5 мес. Пациенты 2-й группы получали преднизолон перорально в дозе 60 мг/сут с постепенной отменой в течение 3 мес и циклоспорин перорально по схеме: 1-й месяц в дозе 5 мг/кг в сутки; 2-й месяц — 2,5 мг/кг в сутки; 3-й месяц — 1,25 мг/кг в сутки. Продолжительность терапии — 3,5 мес.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных программ SPSS 12.01 RUS. Для сравнения групп использовали непараметрические методы (U-критерий Манна—Уитни). Данные в тексте и таблицах представлены в виде среднего, минимума, максимума. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

На начало исследования группы пациентов значимо не различались по полу, возрасту, длительности ИО (табл. 2). Также не было значимых различий по клинической активности ИО, выраженности воспалительных проявлений со стороны мягких тканей, проптозу, дисфункции экстраокулярных мышц, среднему диаметру мышц при КТ, рефлексивности мышц по данным ультразвукографии (табл. 3).

Через 2 нед от начала терапии отмечали положительную динамику в обеих группах, выражающуюся в достоверном снижении клинической активности в 1-й группе с 5,78 до 4,0 балла ($p_1 = 0,03$), во 2-й группе — с 5,89 до 4,3 балла ($p_2 = 0,03$, между группами $p = 0,6$) (рис. 1), уменьшении воспалительных проявлений со стороны мягких тканей в 1-й группе с 9,33 до 5,5 балла ($p_1 = 0,04$), во 2-й группе с 8,44 до 5,99 балла

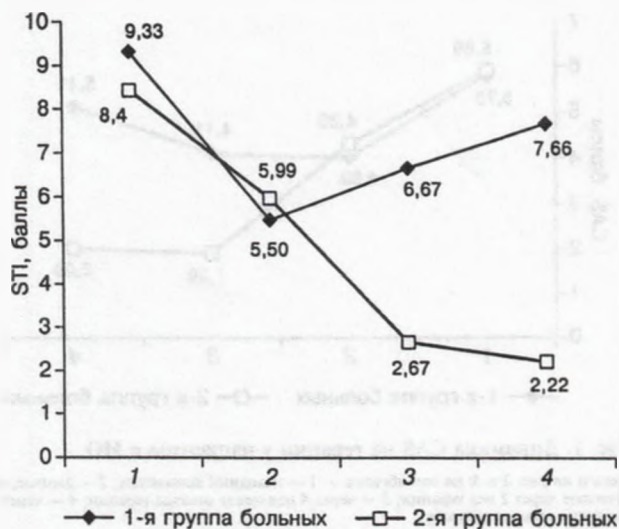


Рис. 2. Динамика STI на терапии у пациентов с ИО.

($p_2 = 0,01$, между группами — $p = 0,7$) (рис. 2), уменьшении проптоза в 1-й группе с 23,1 до 21,7 мм ($p_1 = 0,09$), во 2-й группе с 21,8 до 19,8 мм ($p_2 = 0,01$, между группами $p = 0,2$) (рис. 3). При оценке методов определения активности ИО эталоном служит положительный ответ на иммуносупрессивную терапию. В данном случае положительный ответ на терапию наблюдали у подавляющего большинства больных, следовательно, можно предположить, что в исследование включены пациенты с действительно активной ИО. Оценивая среднюю рефлексивность в обеих группах, видим, что она значимо не различалась и была менее 40%, что соответствует принятым представлениям.

Через 36 нед после отмены терапии положительный эффект сохранялся у 58% пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином, и у 25% больных 1-й группы. Положительный эффект выражался в снижении клинической активности ИО до 2 баллов (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,01$) (рис. 4), уменьшении воспалитель-



Рис. 3. Динамика проптоза на терапии у пациентов с ИО.



Рис. 4. Сравнение сохранения эффекта через 36 нед после отмены терапии.

ных проявлений по шкале STI до 2,2 балла (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,01$) (см. рис. 2), уменьшении проптоза до 19,6 мм (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,004$) (см. рис. 3). Тогда как в группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном, показатели вернулись к исходным. Также у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином, отмечали уменьшение среднего диаметра экстраокулярных мышц, однако эти изменения не были достоверными ($p = 0,1$).

По результатам терапии через 36 нед после ее отмены все пациенты были разделены на сохранивших и не сохранивших эффект. Для определения сохранения положительного эффекта использовали большие и малые критерии. К большим критериям отнесли уменьшение степени дисфункции экстраокулярных мышц на одну градацию, уменьшение среднего диаметра мышц по данным КТ. К малым критериям — уменьшение активности и воспалительных проявлений, уменьшение экзофтальма. Сохранение положительного эффекта имело место при наличии 1 большого или 2 малых критериев.

Через 36 нед после отмены лечения в группе, получавшей комбинированную терапию, достигнутый положительный эффект сохранялся у 7 (58%) из 12 пациентов, тогда как в группе, получавшей пульс-терапию метилпреднизолоном, — только у 3 (25%) из 12 пациентов.

Выводы

1. Результаты 2-недельной терапии значимо не различались в обеих группах, что свидетельствует об эффективности глюкокортикоидной терапии при активной ИО.

2. Через 36 нед после отмены терапии достигнутый положительный эффект сохранялся у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином.

3. Можно предположить, что добавление к терапии циклоспорина приводит к более стойкому иммуносупрессивному эффекту и способствует наступлению ремиссии ИО.

Поступила 01.02.07