

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — доц. Т. И. Родионова) Саратовского медицинского университета

Эндокринная офтальмопатия (ЭО), или орбитопатия, рассматривается в настоящее время как генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание [38, 39]. В то же время существует тесная связь между ЭО и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ). Примерно в 90% случаев ЭО развивается у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), в 5% — у больных с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото; у 5—10% больных с ЭО не выявляется заболеваний ЩЖ [66]. Средний возраст больных ЭО при 1-м визите к врачу составляет 45—50 лет и соответствует возрасту больных ДТЗ; у детей ЭО развивается редко и протекает, как правило, в легкой форме [51]. Фактором риска развития ЭО считают курение: среди 85 больных ЭО оказалось 53 (62%) курящих, а из числа больных ДТЗ без ЭО курили только 23% [61, 66].

Изучение ЭО затруднено вследствие ограниченных возможностей получения ретробульбарных проб ткани для исследования, отсутствия надежной экспериментальной модели на животных и влияния возможного сопутствующего аутоиммунного заболевания ЩЖ.

ЭО характеризуется значительным увеличением глазодвигательных мышц. На светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях не выявляется повреждения мышечных клеток [13], однако между мышечными волокнами отмечаются отложения большого количества коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ), а в интерстициальной ткани — повышенное число фибробластов, лимфоцитов и макрофагов [30, 36]. При этом имеет место инфильтрация глазных мышц и орбитальной соединительной ткани как Т-, и В-лимфоцитами [29, 31, 37].

До сих пор не существует единого мнения о характере взаимосвязи между развитием ЭО и аутоиммунных заболеваний ЩЖ [46, 66]. Чаще всего ДТЗ и ЭО развиваются на протяжении 1 года и являются самостоятельными и в то же время тесно связанными заболеваниями [66]. Предполагается наличие перекрестной реакции между антигенами к глазным мышцам и к компонентам ткани ЩЖ. У больных ЭО установлен широкий спектр различных антигенов, в связи с чем относительный риск развития заболевания при наличии одного из них низок. Антигены, защищающие пациентов от развития ЭО, не выявлены до сих пор ни методом ELISA, ни методом иммуноблоттинга (при использовании антигенов к ткани глазных мышц человека и животных).

Белок с мол. массой 64 кД обнаруживается в ретробульбарной ткани и в ткани скелетных мышц как у больных, так и у лиц контрольной группы. Предполагается наличие стимуляции цитокинами ретробульбарных фибробластов и в интерстициальных клетках прямых глазных мышц [36]. Цито-

кины (лимфокины и фактор роста) высвобождаются активными Т-лимфоцитами и макрофагами, что ведет к повышению секреции ГАГ стимулируемыми фибробластами, в основном гиалуроновой кислоты [40, 62]. Гидрофильные кислые мукополисахариды вызывают отек, набухание глазных мышц, увеличение ретробульбарной ткани и в конечном счете развитие экзофтальма. Различные цитокины, которые высвобождаются инфильтрующими моноцитами/макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами, играют роль локальных модуляторов иммунологической и метаболической активности клеток ретробульбарной ткани [30]. Пара- и аутокринные взаимодействия между орбитальными фибробластами и инфильтрующими лимфоцитами/макрофагами играют ведущую роль при развитии ЭО.

Исследовано действие интерлейкинов (IL) 1 α , 2, 4, 6, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и фактора роста тромбоцитов (PDGF) на монослойную культуру орбитальных фибробластов. Достоверная стимуляция пролиферации фибробластов больных ЭО была выявлена после введения IL-1 α , IL-3, IGF-1, TGF- β , PDGF, но не после введения IL-2 и IL-6. Стимулирующее влияние на пролиферацию нормальных орбитальных фибробластов выявлено при введении IL-4, IGF-1, TGF- β и PDGF. Однако стимуляция пролиферации нормальных фибробластов была менее выражена, чем в случае фибробластов больных ЭО. IL-1 α , IL-2 и IL-6 не оказывали стимулирующего действия на пролиферацию нормальных фибробластов. Обнаружено ингибирующее влияние агонистов рецепторов глюкокортикоидов (ГК) на пролиферацию фибробластов больных ЭО, стимулируемую цитокинами. Ингибирующее влияние на пролиферацию фибробластов со стороны агонистов рецепторов ГК был выражен сильнее у обследованных больных ЭО, чем в контрольной группе.

Ингибирование стимуляции клеточных функций цитокинами со стороны ГК, по мнению ряда авторов [30], можно применять при лечении больных ЭО. Те же исследователи [29] ранее указывали на то, что цитокины, факторы роста и медиаторы воспаления, образующиеся в моноцитах, макрофагах, тучных клетках и лимфоцитах, модулируют иммунологическую и метаболическую клеточную активность ретробульбарных фибробластов и индуцируют или стимулируют образование белков иммунологического действия, например HLA-гаплоглобина II и адгезирующих молекул. Адгезирующие молекулы играют центральную роль в иммунной системе больных и при взаимодействии иммунокомпетентных клеток, клеток соединительной ткани и внеклеточного пространства. Активация определенных адгезирующих молекул в эндотелии сосудов и внесосудистом пространстве существен-

но влияет на образование клеток воспаления и индукцию аутоиммунной реакции, направленной против определенной ткани. У больных ЭО большое влияние на адгезию лимфоцитов, культивируемых ретробульбарными фибробластами, оказывает взаимодействие между антигеном LFA-1, образующимся на поверхности лимфоцитов, и межклеточной адгезирующей молекулой (ICAM-1), также образующейся на поверхности лимфоцитарных клеток. γ -интерферон (γ -IFN), фактор некроза опухоли α , IL-1 α или чистые иммуноглобулины, стимулирующие функцию тиреоцитов, повышают образование ICAM-1 на поверхности фибробластов [30].

В опытах *in situ* повышенная иммунная реакция обнаружена в кровеносных сосудах по отношению к ICAM-1 и LFA-3 (90%), в интерстициальной соединительной ткани между мышечными волокнами и во внемышечной соединительной ткани. Образование LFA-1 и наличие активных Т-лимфоцитов выявлено только в ткани больных вблизи кровеносных сосудов и участков с экспрессией ICAM-1. Экспрессия молекул HLA-DR установлена у больных в сосудах, на макрофагах, в соединительной ткани и на фибробластах между мышечными волокнами. На глазных мышцах, расположенных вокруг глазного яблока, напротив, антиген HLA-гаплотипа II не выявлено. Показано, что образование определенных адгезирующих молекул и молекул HLA-DR приводит к инфильтрации ретробульбарной ткани мононуклеарными клетками. Кроме того, вследствие высвобождения цитокинов и факторов роста на фоне активации эндотелиальных клеток и ретробульбарных фибробластов с последующей продукцией ГАГ наблюдаются стойкая ЭО и прогрессирование аутоиммунного процесса.

А. Neufelder [32] предлагает следующую схему патогенеза ЭО (см. рисунок).

Некоторые исследователи отмечают высокий титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) у больных с ДТЗ и ЭО [12, 47]. Титр антител к рецептору ТТГ на фоне терапии тиреостатическими препаратами заметно снижался. В фибробластах больных ЭО в сочетании с ДТЗ установлено наличие РНК, кодирующей внеклеточную часть рецептора ТТГ [14]. Авторы описывают точечную мутацию, на фоне которой происходит изменение структуры внеклеточного участка рецептора ТТГ. Возможно, что рецептор ТТГ у больных ЭО является важным антигеном к фибробластам.

В последние годы появились исследования, указывающие на табакокурение как один из патогенетических факторов развития тяжелой ЭО [48, 61]. У курящих больных уровень антител к рецептору ТТГ в крови был достоверно выше, чем у некурящих. Кроме того, обнаружена корреляция между количеством потребляемого никотина и тяжестью глазных проявлений [61]. Считается, что потребление никотина влияет на периферические фенотипы Т-клеток и их функцию, повышает продукцию медиаторов острой фазы воспаления, факторов комплемента, IL-1. Возможно, определенную роль в развитии ЭО играет сниженное парциальное давление кислорода в глазничной ткани [48]. Исследования *in vitro* установили влияние цитокинов и гипоксии на первичные культуры фибробластов ретробульбарной ткани глазных мышц, полученных при операции по поводу косоглазия. В ответ

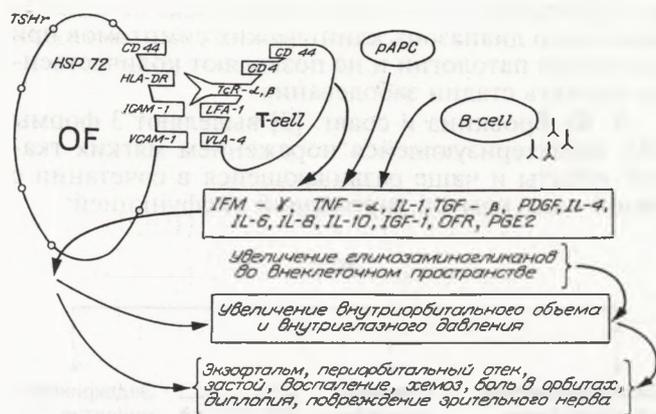


Схема патогенеза ЭО с выделением роли фибробластов [32].

OF — орбитальные фибробласты; T-cell — Т-клетка; B-cell — В-клетка; ICAM-1 — межклеточная адгезирующая молекула; LFA-1 — антиген, образующийся на поверхности лимфоцитов; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистых клеток; VLA-4 — сосудистый поверхностный антиген; rPAC — специальные антигенпродуцирующие клетки; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; OFR — свободные кислородные радикалы; PGE₂ — простагландин E₂; TSHr — рецептор тиреотропного гормона; CD44 — рецептор гиалуроновой кислоты; CD4 — Т-хелперы/индукторы; TcR- α — рецептор клеточного антигена α ; TcR- β — рецептор клеточного антигена β ; HLA-DR — белок главного комплекса гистосовместимости человека II класса; HSP72 — теплошоковый протеин.

на действие как IL-1, так и γ -IFN увеличивались продукция ГАГ, общий синтез белков, но подавлялся синтез ДНК фибробластов глазных мышц. Гипоксия приводила к повышению образования ГАГ, белка и ДНК. В связи с этим отрицательное влияние табакокурения можно объяснить и наличием гипоксии, стимулирующей активность фибробластов.

Классификация и клинические проявления ЭО

В настоящее время нет единой общепринятой классификации ЭО, поскольку окончательно не установлены этиология и патогенез болезни, а также отмечается значительная вариабельность клинических симптомов [20, 39]. В литературе описано несколько классификаций ЭО. Широко распространена классификация NOSPECS [67], согласно которой выделяется 6 классов по тяжести заболевания.

Классификация NOSPECS (1977 г.)

N — нет объективных проявлений или жалоб.

O — нет жалоб, есть только объективные проявления.

S — вовлечение мягких тканей: а — минимальное; б — среднее; с — выраженное.

P — экзофтальм: а — 3—4 мм; б — 5—7 мм; с — 8 мм и более по сравнению с нормой.

E — экстраокулярные мышцы: а — ограничение движений глазных яблок при крайнем отведении; б — очевидное ограничение движений; с — фиксация глазных яблок в орбитах.

C — вовлечение роговицы: а — зернистость роговицы; б — изъязвление; с — помутнение, некроз, перфорация.

S — утрата зрения: а — малокровность диска, его сдавление или дефект полей зрения и зрение 1,0—0,3; б — то же, но зрение от 0,3 до 0,1; с — слепота, т. е. утрата способности воспринимать свет или зрение менее 0,1.

В то же время в каждом конкретном случае клинические признаки не укладываются в рамки классификации. S. Donaldson [22] предложил использовать коэффициент тяжести или офтальмопати-

ческий индекс, но его параметры также не охватывают всего диапазона клинических симптомов при указанной патологии и не позволяют количественно оценить стадии заболевания.

А. Ф. Бровкина и соавт. [3] выделяют 3 формы ЭО, характеризующейся поражением мягких тканей орбиты и чаще развивающейся в сочетании с явной или скрытой тиреоидной дисфункцией:



Тиреотоксическая офтальмопатия возникает у больных с ДТЗ и характеризуется следующими клиническими признаками: ретракцией верхнего века (симптом Кохера), широким раскрытием глазной щели (симптом Дальримпля), оставанием верхнего века при медленном опускании взгляда (симптом Грефе), тремором опущенных век (симптом Розенбаха), повышенным блеском глаз (симптом Краусса), недостаточностью конвергенции (симптом Мебиуса), анизокорией.

Величина протрузии глазных яблок не превышает 2—3 мм. Ограничения подвижности глаз не наблюдается, если не считать некоторого недоведения их кнаружи. При достижении эутиреоза симптомы тиреотоксического экзофтальма в большинстве случаев регрессируют и затем остаются стабильными многие годы.

Эндокринная миопатия начинается со слабости 1, 2 или нескольких глазодвигательных мышц (чаще верхней и наружной прямых). Слабость мышц приводит к диплопии, увеличению ретракции верхнего века, нарушению конвергенции, косоглазию с меняющимся углом, парезу взгляда, остановке глазного яблока при его движении из положения крайнего отведения к центру (симптом Уайдлера). В дальнейшем в результате фиброза тканей орбиты присоединяется умеренный экзофтальм, появляется выраженное ограничение подвижности глазных яблок, становится затрудненной их репозиция, стабилизируется угол косоглазия. Отсутствуют признаки нарушения венозного кровотока в орбите, чувствительность роговицы остается сохранной. Ранняя коллагеновая дегенерация мышц приводит к их уплотнению и утолщению, что обуславливает появление симптома повышения внутриглазного давления при взгляде вверх. Эндокринная миопатия в основном сочетается с ДТЗ, но может иметь место и при аутоиммунном тиреоидите [2, 7].

Отечный экзофтальм, именуемый также злокачественным экзофтальмом, прогрессирующей офтальмопатией [1, 6, 10], чаще возникает у больных с ДТЗ, однако иногда развивается и без видимой связи с заболеванием ЩЖ. Орбитальный симптомокомплекс начинается с переходящего, а затем постоянного отека орбитальных тканей, ведущего к возникновению экзофтальма, чаще двустороннего, появлению симптомов Грефе, Мебиуса, ограничению подвижности глазного яблока. С прогрессированием процесса становится невозможным смыкание глазной щели, нарастают боли в орбите, нарушается чувствительность роговицы

(сдавление цилиарного нерва), что приводит иногда к язвенному ее поражению; развивается белый хемоз, переходящий затем в красный. Отмечаются напряженность орбитальных тканей, повышение давления в эписклеральных венах, приводящие к внутриглазной гипертензии. Наряду с увеличивающейся протрузией глазных яблок у 10,5% больных возникают застойные диски зрительных нервов [3, 20]. У 3,8% пациентов выявляется двусторонний синдром ретробульбарного неврита с резким и быстрым снижением зрения [6, 8, 20]. Клинические проявления отечного экзофтальма соответствуют обнаруживаемым в мышцах и клетчатке орбиты изменениям, в развитии которых выделены 3 стадии [4, 9]: клеточная инфильтрация, переход в фиброз, фиброз. Среди больных с ЭО доминирует отечный экзофтальм (58,5—62,7%), чаще в сочетании с миопатией. Для определения количественных характеристик стадий процесса предложено определение клинического течения заболевания в баллах [5]. При этом учитывается вся совокупность симптомов, участвующих в формировании клинической картины заболевания. Выделено 14 классов, каждый из которых отражает субъективное или объективное состояние пациента. Внутри каждого класса балльная оценка позволяет исключить тот или иной симптом либо определить степень его выраженности. Суммируя баллы, можно количественно оценить тяжесть заболевания и, следовательно, перейти к объективному определению стадии заболевания. При этом в начальной стадии общее количество баллов не превышает 6, в стадии субкомпенсации — 17, в стадии декомпенсации — более 17 (может быть 23—29).

Диагностика ЭО

При диагностике ЭО необходимо детальное обследование больного окулистом, предусматривающее активное выявление наиболее характерных жалоб, таких как светобоязнь, слезотечение, боли в орбите, чувство напряжения, чувство “инородного тела”, двоение. Описываются также объективные симптомы: отек периорбитальных тканей, положение верхнего века, смыкание глазной щели, выраженность экзофтальма, функция экстраокулярных мышц, состояние репозиции, бульбарной конъюнктивы, роговицы, глазного дна (в первую очередь диска зрительного нерва), величина внутриглазного давления [5, 20, 22]. После определения офтальмологического статуса рассчитывается орбитальный индекс в баллах для определения выраженности процесса [5]. Важное значение имеет установление стадии процесса (инфильтрация или фиброз), а также выявление преимущественного поражения глазных мышц (эндокринной миопатии) или ретробульбарной ткани (отечный экзофтальм).

Надежным способом определения характера поражения и стадии заболевания является ультрасонография [60, 63]. Отличительным эхографическим признаком преимущественного поражения мышц является их значительное утолщение, чаще нижней и внутренней прямых (до 8,3—9 мм при норме 4,2—4,4 мм) и увеличение их акустической плотности на 35—38%. При отечном экзофтальме мышцы значительно менее изменены (до 7,2—7,5 мм). Стадия инфильтрации при этом характеризуется увеличением протяженности ретробульбарных тканей на 50—54% и повышением акустической плотнос-

ти глазодвигательных мышц на 27—29%. Стадию фиброза от инфильтративной отличает еще большее нарастание плотности прямых мышц глаза (на 52—54%). Ультрасонография глазных мышц не только является способом определения активности процесса при ЭО, но и в определенной степени может предсказать успех иммуносупрессивной терапии [56].

Особое значение в дифференциальной диагностике ЭО имеет метод компьютерной томографии [17, 18, 24, 28], позволяющий проанализировать состояние ретробульбарной ткани, глазных мышц, слезных желез, зрительного нерва, верхней глазной вены. У пациентов с утолщенными глазными мышцами, набухшими слезными железами и отеком зрительного нерва определяются более высокие титры антител к глазным мышцам [15]. Компьютерная томография орбит дает возможность выделить больных с риском развития нейропатии зрительного нерва [50].

Для оценки активности процесса при ЭО можно использовать метод определения содержания ГАГ в суточной моче больных методом осаждения хлорцетилпиридином и этанолом с последующим определением фотометрическим методом после реакции с карбазолом [38]. Особенно высокая экскреция ГАГ выявлена у больных с активной, нелеченой ЭО (36,7—48,4 мг/сут), тогда как содержание ГАГ в моче у пациентов с успешно леченной ЭО в неактивной фазе оставалось низким. Как критерий активности ЭО метод определения экскреции ГАГ с мочой имел чувствительность, равную 89%, специфичность его достигала 90%. Концентрация ГАГ в плазме больных ЭО не только является хорошим маркером активности процесса, но и позволяет оценить эффективность лечения при исследовании в динамике [40].

Стадии инфильтрации и фиброза можно дифференцировать с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [27, 33, 53]. Обнаружена повышенная интенсивность сигналов глазных мышц и соединительной ткани орбиты по сравнению с таковыми у пациентов без ЭО. Отмечается также достоверная положительная корреляция между толщиной глазных мышц и тяжестью ЭО. МРТ является эффективным независимым методом оценки реакции больных на лечение ГК.

В последние годы для дифференциации активного процесса от стадии фиброза при ЭО используют скинтиграфию с аналогом соматостатина ¹¹¹индий-пентетреотидом [21, 41, 54]. Захват его орбитальными тканями достоверно выше у лиц с активной фазой заболевания по сравнению с ремиссией.

Важное значение имеет определение функционального состояния ЩЖ и активности гипоталамо-гипофизарной системы, а также показателей клеточного и гуморального иммунитета. Исследуются антитела к ткани ЩЖ, к тиреоглобулину и микросомальной фракции, Т- и В-лимфоциты, их субпопуляции [46, 47].

Лечение ЭО

Лечение ЭО остается трудной задачей, требующей комплексного координированного взаимодействия эндокринологов и офтальмологов. В случае нарушения тиреоидной функции необходимо прежде всего достичь эутиреоидного состояния [46, 55]. При ДТЗ используют тиреостатики (мер-

казолил и его аналоги) в сочетании с тиреоидными гормонами. Предпочтительно использовать не слишком высокие дозы тиреостатиков (30—40 мг/сут мерказолила) в качестве начальной терапии, чтобы избежать быстрой блокады синтеза тиреоидных гормонов, могущей привести к прогрессированию ЭО [46]. По достижении эутиреоза к лечению присоединяют L-тироксин (50—100 мкг/сут). По данным ряда авторов, сочетанное лечение ДТЗ тиреостатиками и тиреоидными гормонами уменьшает как частоту рецидивов тиреотоксикоза, так и декомпенсацию ЭО [46].

При наличии тиреотоксического экзофтальма симптомы его исчезают по мере достижения эутиреоза. Лечение отечного экзофтальма, эндокринной миопатии и их сочетания является гораздо более серьезной проблемой и может быть медикаментозным, лучевым, хирургическим и комбинированным.

Существуют определенные показания к проведению специального противовоспалительного и иммуносупрессивного лечения [20]: 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.

Одновременно следует выделить ситуации, когда подобная терапия не показана: стабильная, хроническая ретракция век или диплопия; стабильный хронический экзофтальм; стадия фиброза ЭО; активная инфекция.

В качестве иммунодепрессантов при ЭО чаще всего используют ГК [11, 57, 59], учитывая их наиболее широкий спектр действия на иммунную систему и выраженный противовоспалительный эффект.

Суточная доза преднизолона составляет 40—80 мг внутрь до достижения клинического эффекта с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой через 3—4 мес. Существуют иные варианты лечения, когда назначают большие дозы (100—120 мг/сут) преднизолона [20] с постепенной отменой. Некоторые исследователи рекомендуют внутривенное капельное введение 1000 мг/сут преднизолона еженедельно по 3 дня до регресса симптомов ЭО (1—7 циклов), затем переход на прием внутрь 50 мг/сут преднизолона со снижением дозы за 6—14 нед [34, 43]. Клиническая ремиссия ЭО может быть достигнута путем внутривенного капельного введения преднизолона в утренние часы (240—300 мг/сут 3 дня подряд каждые 7 дней) в комбинации с приемом 20 мг преднизолона внутрь до получения эффекта с последующим снижением дозы и отменой препарата.

Облучение ретробульбарной ткани может использоваться как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с ГК [35, 43, 57, 68]. Рекомендуется использовать суммарную дозу 10—20 Гр [45, 52]. Лучевая терапия области орбит особенно показана при компрессионной нейропатии зрительного нерва, так как вызывает ее регресс [20, 29]. При выраженных проявлениях ЭО целесообразнее использовать облучение одновременно с ГК [11, 20]. Глазные симптомы при комбинированном лечении исчезают быстрее, чем при монотерапии преднизолоном [11, 57].

Появились данные, указывающие на эффективность в лечении ЭО октреотида — длительно действующего производного соматостатина [16, 44].

Октреотид назначали по 100 мкг 3 раза в день подкожно на протяжении 3 мес; он вызывал регресс симптомов ЭО. Исследователи считают, что октреотид ингибирует локальный синтез IGF-I и снижает синтез ГАГ, а уменьшение выраженности симптомов воспаления может быть обусловлено высвобождением во время лечения октреотидом медиаторов воспаления.

Был предложен еще ряд способов лечения ЭО: акупунктура, плазмаферез, бромкриптин [19, 25, 26, 42, 58, 64, 69]. Эффект от использования этих методов слабо выражен и непродолжителен: они не нашли широкого применения.

В некоторых случаях при неэффективности остальных методов лечения и прогрессировании ЭО проводится хирургическое лечение, включающее орбитальную декомпрессию, операции на глазных мышцах и веках [20, 23, 65].

Существуют определенные показания к декомпрессии орбит [20]:

— подтвержденная компьютерной томографией или МРТ компрессионная нейропатия зрительного нерва, сопровождающаяся внезапным выраженным снижением зрения;

— сохраняющаяся компрессионная нейропатия зрительного нерва после медикаментозного и лучевого лечения;

— угроза подвывиха из орбиты глазного яблока или значительное повреждение роговицы вследствие резко выраженного экзофтальма.

В последнее время проводятся операции по уменьшению экзофтальма по косметическим соображениям.

Существует 3 основных варианта декомпрессии орбиты: инферомедиальный способ (удаление средней и нижней стенки орбиты с перемещением ретробульбарной ткани орбиты в гайморову пазуху); инферомедиально-латеральный метод (дополнительное удаление латеральной стенки орбиты, ретробульбарная ткань перемещается в подвисочную ямку) и корональный способ (удаление латеральной, нижней и средней стенки орбиты и большей части решетчатой кости).

У больных с нейропатией зрительного нерва после операции улучшается зрение, уменьшается экзофтальм (на 1—9 мм). Изредка могут наблюдаться послеоперационные осложнения (5%) — язва роговицы, невралгические боли [49].

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонов Б. В., Калинин А. П., Можеренков В. П. Эндокринные миопатии. — М., 1984.
- Бирюкова М. П. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 6. — С. 67—73.
- Бровкина А. Ф., Юровская Н. Н., Наумова Т. П. // Вестн. офтальмол. — 1983. — № 1. — С. 40—43.
- Бровкина А. Ф., Наумова Т. П., Юровская Н. Н. Диагностика и лечение эндокринных офтальмопатий: Метод рекомендации. — М., 1985.
- Бровкина А. Ф., Тютюнникова А. М. // Вестн. офтальмол. — 1990. — № 2. — С. 16—19.
- Гехт Б. М., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни. — М., 1982.
- Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
- Костокова Т. Д. Основы офтальмоэндокринологии. — М., 1977. — С. 27—58.
- Наумова Т. П. Особенности клинического течения и лечения эндокринных офтальмопатий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.
- Страждина Т. Д. Офтальмологическая характеристика активной стадии отечного экзофтальма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1972.
- Хасанов Э. Н., Талантов В. В., Гильмуллин И. Ф., Гуляева И. В. // Актуальные проблемы эндокринологии. Тез. докл. Всеросс. съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 170.
- Atta H. R., McCreath G., McKillop G. H. et al. // Scot. Med. — 1990. — Vol. 35. — P. 41—44.
- Bahn R. S., Smith T. J., Gorman C. A. // Acta endocrinol. — 1989. — Vol. 121, N 2. — P. 75—81.
- Bahn R. S., Dutton Ch. M., Heufelder A. E., Sarkar G. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 256—260.
- Chang T. C., Huang K. M., Chang T. I., Lin S. L. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 551—558.
- Chang T. C., Kao S. C. S., Huang K. M. // Brit. med. J. — 1992. — Vol. 304. — P. 158.
- Char D. H. // Curr. Opin. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 1. — P. 216—220.
- Chen G. L., Chang T. C., Huang K. M. et al. // Acta ophthalmol. — 1994. — Vol. 72. — P. 472—477.
- Dandona P., Marshall N. J., Bidev S. P. et al. // Brit. med. J. — 1979. — Vol. 21. — P. 374—378.
- Devron H. C. // Med. Clin. North Am. — 1991. — Vol. 75, N 2. — P. 97—119.
- Diaz M., Kahaly G., Muhllach A. et al. // Rofo. Fortschr. Rontgenstr. — 1994. — Bd 161. — S. 484—488.
- Donaldson S. S., Bashaw M. A., Kriss J. P. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 37. — P. 276—285.
- Fatouirechi V., Bergstralh E. J., Carrity J. A. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 841—848.
- Feldon S. E., Lee C. P., Muramatsu S. K., Weiner J. M. // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 102. — P. 213—215.
- Glinoe D. // Rev. Med. Brux. — 1986. — Vol. 7. — P. 379—384.
- Glinoe D., Etienne-Decerf J., Schrooyen M. et al. // Acta endocrinol. — 1986. — Vol. 111. — P. 30—35.
- Goodall K. L., Jackson A., Leatherbarrow B., Whitehouse R. W. // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 1286—1289.
- Hallin E. S., Feldon S. E. // Brit. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 72. — P. 678—682.
- Heufelder A. E., Bahn R. S. // Clin. exp. Immunol. — 1993. — Vol. 91. — P. 381—389.
- Heufelder A. E., Bahn R. S. // Invest. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 35. — P. 120—127.
- Heufelder A. E. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 331—340.
- Heufelder A. E. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 14. — P. 747—793.
- Hiromatsu Y., Kojima K., Ishisaka N. et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2, N 4. — P. 299—305.
- Hiromatsu Y., Tanaka K., Sato M. et al. // Endocrinol. J. — 1993. — Vol. 40. — P. 63—72.
- Hurbli T., Char D. H., Weaver K. et al. // Amer. J. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 99. — P. 633—639.
- Imai Y., Ibaraki K., Odajima R., Shishiba Y. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 131. — P. 630—638.
- Jaume J. C., Portolano S., Prummel M. F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 348—352.
- Kahaly G., Schuler M., Sewell A. C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33. — P. 35—44.
- Kahaly G., Moncayo R., Stover C., Beyer J. // Res. exp. Med. — 1991. — Vol. 191. — P. 137—144.
- Kahaly G., Hansen J., Beyer J., Winand R. // J. Endocrinol. Invest. — 1994. — Vol. 17. — P. 45—50.
- Kahaly G., Diaz M., Hahn K. et al. // J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 36. — P. 550—554.
- Kolodziej-Maciejewska H., Reterski Z. // Exp. clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 86. — P. 241—246.
- Koshiyama H., Koh T., Fujiwara K. et al. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 409—413.
- Krassas G. E., Dumas A., Pontikides N., Kaltsas T. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 42. — P. 571—580.
- Malinverni G., Giordana C., Rosmino C. et al. // Radiol. Med. Torino. — 1994. — Vol. 88. — P. 665—669.
- Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 171—178.
- McLachlan S. M., Bahn R., Rapoport B. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 14. — P. 143—148.
- Metcalfe R. A., Weetman A. P. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 67—72.
- Mourits M. P., Koornneef L., Wirsinga W. M. et al. // Ophthalmology. — 1990. — Vol. 97. — P. 636—641.
- Nugent R. A., Belkin R. I., Neigel J. M. et al. // Radiology. — 1990. — Vol. 177. — P. 675—681.
- Perros P., Crombie A. L., Matthews J. N. S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 367—372.
- Pfluger T., Wendt T., Toroutoglu N. et al. // Strahlenther. Onkol. — 1990. — Bd 166. — S. 673—677.
- Polito E., Leccisotti A. // Ophthalmologica. — 1995. — Vol. 209. — P. 182—186.

54. Postema P. T., Krenning E. P., Wijngaarde R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 1845—1851.
55. Prummel M. F., Wiersinga W. M., Mouritis M. P. et al. // Arch. intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 1098—1101.
56. Prummel M. F., Suttorp-Schulten M. S. A., Wiersinga W. M. et al. // Ophthalmology. — 1993. — Vol. 100. — P. 556—561.
57. Prummel M. F., Wiersinga W. M. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 231—234.
58. Sawers J. S., Irvine W. J., Toft A. D. et al. // J. clin. Lab. Immunol. — 1981. — Vol. 6. — P. 245—249.
59. Sergot R. C., Felfer N. T., Savino P. J. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1981. — Vol. 20. — P. 173—179.
60. Shamma H. J., Mincker D. S., Ogden C. // Arch. Ophthalmol. — 1980. — Vol. 98. — P. 277—281.
61. Shine B., Fells P., Edwards O. M., Weetman A. P. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1261—1263.
62. Sisson J. C., Vanderburg J. A. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1972. — Vol. 111. — P. 15—19.
63. Skalka H. W. // Neurol. Ophthalmol. — 1980. — Vol. 1. — P. 109—113.
64. Utech C., Wulle K. G., Pfannenstiel P. et al. // Acta endocrinol. — 1987. — Suppl. 281. — P. 342—346.
65. Wan-der-Wal K. G., de Visscher J. G., Boukes R. J., Smeding B. // J. Oral. Maxillofac. Surg. — 1995. — Vol. 53. — P. 140—142.
66. Weetman A. P. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 12. — P. 215—222.
67. Werner S. C. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1977. — Vol. 44. — P. 203—204.
68. Wilson W. B., Prochoda M. // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 1420—1425.
69. Zesen W., Shubai J., Zutong Z. // J. Tradit. clin. Med. — 1985. — Vol. 5. — P. 19—23.

Поступила 17.02.97

◆ РЕЦЕНЗИИ

© И. Д. ЛЕВИТ, 1997

УДК 616.441-002-056.3(049.32)

Д. С. Рафибеков, А. П. Калинин

Аутоиммунный тиреозит. — Бишкек, 1996. — 158 с.

Монография посвящена аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) — “молодому” заболеванию, описанному 85 лет назад. Проблема мало разработана, несмотря на широкое распространение болезни во всем мире. Ученые и практические врачи, как правило, плохо знакомы с ней. Отсюда, с одной стороны, низкая выявляемость заболевания, с другой — его гипердиагностика.

Выход в свет монографии по проблеме АИТ — большое событие: несмотря на обилие литературы, число монографий невелико. Особенно важно, что авторы — хирурги, которые в массе своей весьма консервативны и нередко придерживаются своих “оригинальных” взглядов на проблему распознавания и лечения. Следует отметить и то, что среди различных аспектов проблемы менее всего освещены практически важные разделы — диагностика и лечение заболевания.

Монография многоплановая. Мы постараемся коснуться представленных в ней наиболее актуальных и спорных вопросов.

Авторы справедливо обращают внимание на широкое распространение болезни, в то время как до сих пор с высоких трибун приходилось слышать противоположные мнения. Мало того, ряд исследователей вообще не видят проблемы АИТ, а касаются ее вскользь только в связи с гипотиреозом.

Достаточное внимание уделено роли избытка йода в этиологии АИТ. Это особенно важно сейчас, когда вся территория России объявлена зоной зобной эндемии, когда огромное внимание уделяют йодной профилактике, когда вследствие слабого финансирования подобных программ эндокринологи вынуждены рекомендовать йодсодержащие продукты вместо антиструмина и йодированной соли, когда в страну завозят большое количество продуктов, богатых йодом. Здесь крайне важно соблюдать правила дозирования йодных добавок, чтобы избежать передозировки.

Большая работа проделана авторами при анализе жалоб и объективных данных. Это вклад в разработку семиотики и диагностики АИТ. Дей-

ствительно, сделан еще один шаг в сторону распознавания этого столь часто не своевременно диагностируемого заболевания. В частности, “реабилитирован” метод определения тиреоидных аутоантител как средство верификации диагноза АИТ, хотя многие хирурги игнорируют этот метод либо считают его второстепенным, придавая основное значение гистологическому анализу. Основное значение придать определению аутоантител к микросомальному антигену и тиреоглобулину. Нам хотелось бы подчеркнуть, что имеет право на существование и применение в практических целях экстракт щитовидной железы — он содержит все антигены органа, приготовление его не требует больших материальных вложений.

На основании полученных данных авторы с уверенностью отвергают аутоиммунную концепцию возникновения узловых форм зоба. Они проводят четкую грань между узловым зобом, диффузным токсическим зобом и АИТ в плане дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Чрезвычайно важно, что хирурги-эндокринологи признают приоритет консервативной терапии при АИТ, что вытекает не только из данных литературы, но и из их собственных наблюдений. К сожалению, этих больных до сих пор достаточно широко оперируют, что весьма опасно и приносит несомненный вред больным.

Парадоксально, но факт: на Западе, как правило, не проводят патогенетической терапии АИТ. Выжидают, пока наступит выраженная деструкция щитовидной железы, повысится уровень тиротропного гормона в крови, наступит гипотиреоз. Только тогда в качестве заместительной терапии назначают тиреоидные препараты. Этой же тактики придерживаются и некоторые отечественные ученые. Сторонники этой ошибочной тактики не учитывают первичное поражение иммунной системы при АИТ и не направляют терапию на ее коррекцию. Отечественные ученые десятки лет занимаются иммунотропной терапией АИТ и накопили положительный опыт.