

гими авторами [2] и, по-видимому, объясняется образом жизни населения гор, где люди физически более активны. Имеют значение и особенности питания населения горной зоны. В рационе горцев Дагестана, занятых овцеводством, значителен удельный вес белков [6]. Отмечена тенденция к увеличению частоты ИНЗСД во всех регионах Дагестана, что в значительной мере объясняется сдвигами в образе жизни, механизацией производства, изменением в последние годы традиций питания: замена мясной (белковой) пищи мучной (углеводистой). Значительный удельный вес ИЗСД в прошлом может быть объясним большой частотой инфекций (эпидемический паротит, гепатит, корь, краснуха), а также меньшей выявляемостью ИНЗСД. Относительно меньшую распространенность СД среди жителей Дагестана можно объяснить и малой распространенностью среди дагестанцев таких генетических маркеров ИЗСД, как HLA B8 и B15, которые у них встречаются в 2 раза реже, чем у европеоидов [1]. Вместе с тем следует подчеркнуть значительную роль образа жизни населения. Это подтверждается тем, что представители аварцев, менее подверженных СД в горах, после переселения на равнину и изменения образа жизни болеют СД с такой же частотой, как и остальное население равнинной зоны.

Выводы

1. Республика Дагестан относится к числу регионов, где распространенность СД невысока; имеется выраженная тенденция к его росту преимущественно за счет ИНЗСД.

2. Наиболее часто подвержены СД жители равнины и городов, занятые преимущественно переработкой винограда и виноделием.

3. Наименее подвержены СД жители предгорья и горной зоны. Однако этнические группы с меньшей частотой СД с изменением места жительства и образа жизни становятся уязвимы для СД, как и другие народности.

4. Профилактические мероприятия по борьбе с СД следует сосредоточить преимущественно в городах и равнинной зоне Дагестана и направить на изменение образа жизни населения и экологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакарова Г. Г. // Депрессии кроветворения. — Ставрополь, 1988. — С. 77—81.
2. Акматкулова Д. А., Айдаралиева Е. А. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. — Ташкент, 1989. — С. 136.
3. Бабаджанова Г. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1987. — Т. 32, № 5. — С. 10—13.
4. Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Сахарный диабет. — Кишинев, 1983.
5. Всемирная организация здравоохранения: Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Серия техн. докладов № 727. — Женева, 1985. — С. 126.
6. Гаджиев Х. Э. Паралеприонная анемия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Махачкала, 1965.
7. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. — М., 1987.
8. Мазовецкий А. Г. Методические рекомендации по активному выявлению сахарного диабета. — М., 1987.
9. Основные итоги Всесоюзной переписи населения 1989 г. на территории Даг. АССР. — Махачкала, 1990. — С. 36.
10. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
11. Сунцов Ю. И., Мазовецкий А. Г., Жуковский Г. С. // Пробл. эндокринол. — 1984. — Т. 30, № 3. — С. 11—15.
12. Эльдаров М. М., Гаджиев А. С. Приглашаем в Дагестан. — Махачкала, 1984.
13. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А. М. Вихорты, А. В. Чаплина. — М., 1990.
14. Diabetes Epidemiology in Europe / Hrsg. H. Gutsch, H. Holler. — Stuttgart, 1975.
15. West K. Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions. — New York, 1978.

Поступила 18.05.92

S. A. Abusuyev, J. G. Khachirov, A. A. Akhmedkhanov —
DIABETES MELLITUS EPIDEMIOLOGY IN DAGESTAN

Summary. The authors analyze the prevalence of diabetes mellitus in Daghestan, a republic with various climatic and geographic zones, whose population belongs to a great variety of ethnic groups, over 1987-1991. The findings evidence a lower prevalence of this condition in Daghestan than in other regions, but there is a trend to an annual increment in the morbidity, mostly at the expense of Type II diabetes. The urban residents of Daghestan more often develop the disease, may be due to the fact that wine-making industry is concentrated mainly in town. In the country diabetes mellitus is more incident on the planes, less incident in the foothills, and still less incident in the mountains. The highlanders, when they come to the planes, develop diabetes mellitus as frequently as the residents of the planes. Of the ethnic groups the Russians suffer from the disease most frequently, then come the Kumyks, Lakhs, Darghines, Lezghines, Aguls, Tabasaranes; the Avares and Rutules are the least frequent among the diabetics. Preventive measures should be concentrated mostly in towns and on the planes. These specific features of diabetes mellitus epidemiology should be taken into consideration when organizing a net of endocrine service.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 617.731-092:612.017.1]-08

В. И. Мазуров, Л. Е. Святова, В. Ф. Даниличев, В. М. Черемисин, К. Я. Гуревич,
М. Н. Пасхина, А. Н. Михальцов

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Кафедра гематологии и клинической иммунологии (нач. — проф. В. И. Мазуров) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (нач. — член-корр. РАМН Г. М. Яковлев), Санкт-Петербург

Аутоиммунная офтальмопатия (ОП) является гетерогенной формой патологии, которая может развиваться как самостоятельно, так и на фоне заболеваний щитовидной железы. Одним из веду-

щих звеньев патогенеза ОП является иммунопатологический механизм [3], что во многом определяет выбор тактики лечения. Несмотря на успехи, достигнутые в связи с применением глюко-

кортикоидов и лучевой терапии, некоторые вопросы лечения аутоиммунной ОП остаются до конца не решенными.

Целью настоящей работы явилось изучение различных клинко-иммунологических вариантов течения ОП, а также оценка эффективности ряда лечебных схем, примененных в зависимости от степени тяжести, морфологических вариантов и иммунологической активности заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 100 больных (18 мужчин и 82 женщины) в возрасте от 17 до 60 лет, в том числе 67 больных аутоиммунной ОП, 14 — тиреотоксической ОП и 19 больных, не имеющих признаков ОП при наличии патологии щитовидной железы. Продолжительность ОП колебалась от 3 мес до 2 лет. Все больные были обследованы в динамике до и после окончания курса лечения. Функцию щитовидной железы оценивали по клиническим данным, базальному уровню трийодтиронина, тироксина и ТТГ, определяемому с помощью коммерческих наборов фирмы «Malicordt», по степени поглощения радиоактивного йода (^{131}I) и сканированию, использовали обычные методы. В некоторых случаях применяли пробу с подавлением трийодтиронином. Антииреодные антитела определяли по методу Бойдена. Офтальмологический осмотр включал изучение состояния конъюнктивы, роговицы, глазного дна, полей зрения, внутриглазного давления. Наиболее информативными при аутоиммунной ОП были экзофтальмометрия, определение диплопии с помощью теста Ланкастера, изучение объема движения глазного яблока, компьютерная томография (КТ), проводившиеся на аппарате «Somatom» (фирма «Siemens» ФРГ), и МР-томография орбит на установке ВНТ-1000 (фирма «Bruker», ФРГ). Степень тяжести ОП оценивали исходя из индекса Крисса, характеризующего состояние мягких тканей, величину экзофтальма, поражение мышц, глаза, состояние роговицы, остроту зрения. По степени тяжести больные были разделены на 3 группы. Легкая форма ОП была диагностирована у 47 больных (индекс Крисса до 4,3; 1-я группа). Во 2-ю группу вошло 32 больных со средней степенью тяжести ОП (индекс ОП от 4,3 до 7,3). Тяжелая форма ОП наблюдалась у 16 больных (индекс ОП от 7,3 до 9,3 и выше; 3-я группа).

У 40 % больных аутоиммунной ОП заболевание протекало с поражением мышц, глаза, у 21 % преимущественно была поражена клетчатка, у 39 % наблюдались смешанные формы. Аутоиммунная ОП с преимущественным поражением мышц глаза характеризовалась клинически жалобами на экзофтальм, нередко асимметричный, за счет разной степени поражения мышц, двоением, болями при движении глаз, ограничением движения глазного яблока вплоть до фиксации его при тяжелых формах болезни.

При варианте ОП с поражением клетчатки на первый план выступала отечность параорбитальных тканей, конъюнктивальная инъекция, субъективные симптомы. Движение глазных яблок осуществлялось почти в полном объеме, не было диплопии. Смешанные формы характеризовались совокупностью перечисленных симптомов.

О состоянии клеточного иммунитета судили по данным абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров (скрининг-тест в модификации И. Д. Понякина), их функции по показателям реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с набором стандартных митогенов и показателям фагоцитоза.

Наряду с этим проводили оценку гуморального звена иммунитета по уровню иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов и СЗ компонента, определяемому с помощью метода иммунодиффузии по Манчини.

О состоянии местного иммунитета в тканях орбиты судили косвенно по данным РТМЛ с антигенами глазных мышц и клетчатки орбиты [2]. Субстратом для получения этих антигенов служили ткани мышц глаза и клетчатки орбиты человека, взятые на аутопсии не позднее 6 ч после смерти. Гомогенизированные экстракты этих тканей подвергались замораживанию в спиртовой ванне, а затем — лиофилизированной сушке на аппарате КС-30. По функциональному состоянию иммунитета были выявлены иммунологически неактивная и иммунологически активная стадии болезни.

С целью достижения эутиреоидного состояния использовали тиреостатики (мерказолил), тиреоидные гормоны (тиреодин, L-тироксин), β -блокаторы, лития карбонат, плазмасорбцию, проводимую на аппарате ПФ-05. Из препаратов,

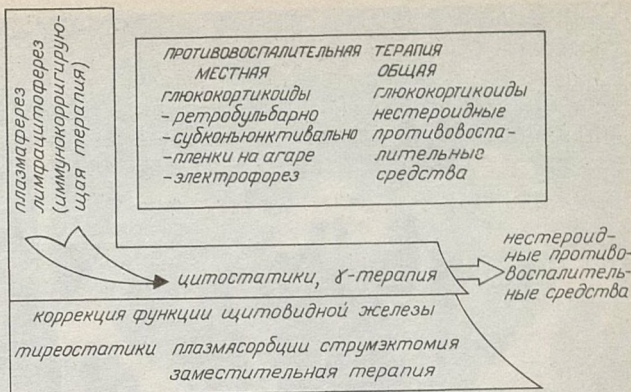


Рис. 1: Схема комплексной терапии аутоиммунной ОП.

направленных на купирование асептического воспаления в тканях глаза, использовали растворы глюкокортикоидов (метипред производства Финляндии и гидрокортизон фирмы «Рихтер») для местного применения. Перорально назначали нестероидные противовоспалительные препараты типа вольтарен производства Югославии, напроксин производства Индии, а также глюкокортикоиды внутрь в малых и средних дозах (10—40 мг преднизолона).

Иммуносупрессивная терапия включала применение иммуномоделирующего плазмафереза, лимфоцитафереза, проводимых на базе ЦЭД Военно-медицинской академии на аппаратах типа ПФ-05 и ФК-3,5, глюкокортикоидов, цитостатиков (метатрексат отечественного производства) и γ -терапии на области орбит. Лучевую терапию осуществляли на аппарате «Луч-1», заряд — кобальт-60, с расстояния 60 см, с двух полей 4×4 см, под углом 10° кзади. Разовая доза 1,8—2,0 Гр, суммарная очаговая доза 20—24 Гр.

Симптоматическая терапия включала использование десенсибилизирующих, дегидратационных препаратов, транквилизаторов, искусственных слез, магнитотерапию [1].

Оперативное лечение заключалось в пластике мышц глаза, мышц века, декомпрессии орбит.

Контроль за степенью эффективности проводимой терапии осуществляли на основании клинических показателей, данных КТ орбит в динамике (размеры мышц, их плотность, структура мышечной ткани и клетчатки, расстояние от вершины глазницы до основания глазного яблока, плотность клетчатки, наличие в ней включений), результатов иммунологических исследований.

Полученные данные были статистически обработаны с применением t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Выбор тактики лечения аутоиммунной ОП основывался на степени тяжести заболевания, активности иммуновоспалительного процесса и наличии клинических признаков нарушения функции щитовидной железы.

В 1-й группе из 47 больных у 36 имелись симптомы тиреотоксикоза, подтвержденные лабораторными данными; у 2 больных выявлен гипотиреоз, развившийся вследствие аутоиммунного тиреоидита. Комплексная терапия больных в этой группе была начата с назначения тиреостатиков, плазмасорбции, а при наличии показаний — со струмэктомии. При гипофункции щитовидной железы проводили заместительную терапию тиреоидными гормонами. У всех больных было достигнуто состояние эутиреоза. У 14 больных на фоне этого этапа лечения удалось добиться регресса клинических проявлений ОП, что свидетельствовало об симптоматическом характере. В дальнейшем с целью профилактики развития аутоиммунной ОП этим больным было проведено лечение вольтареном в дозе 75 мг в день в течение 2—3 мес.

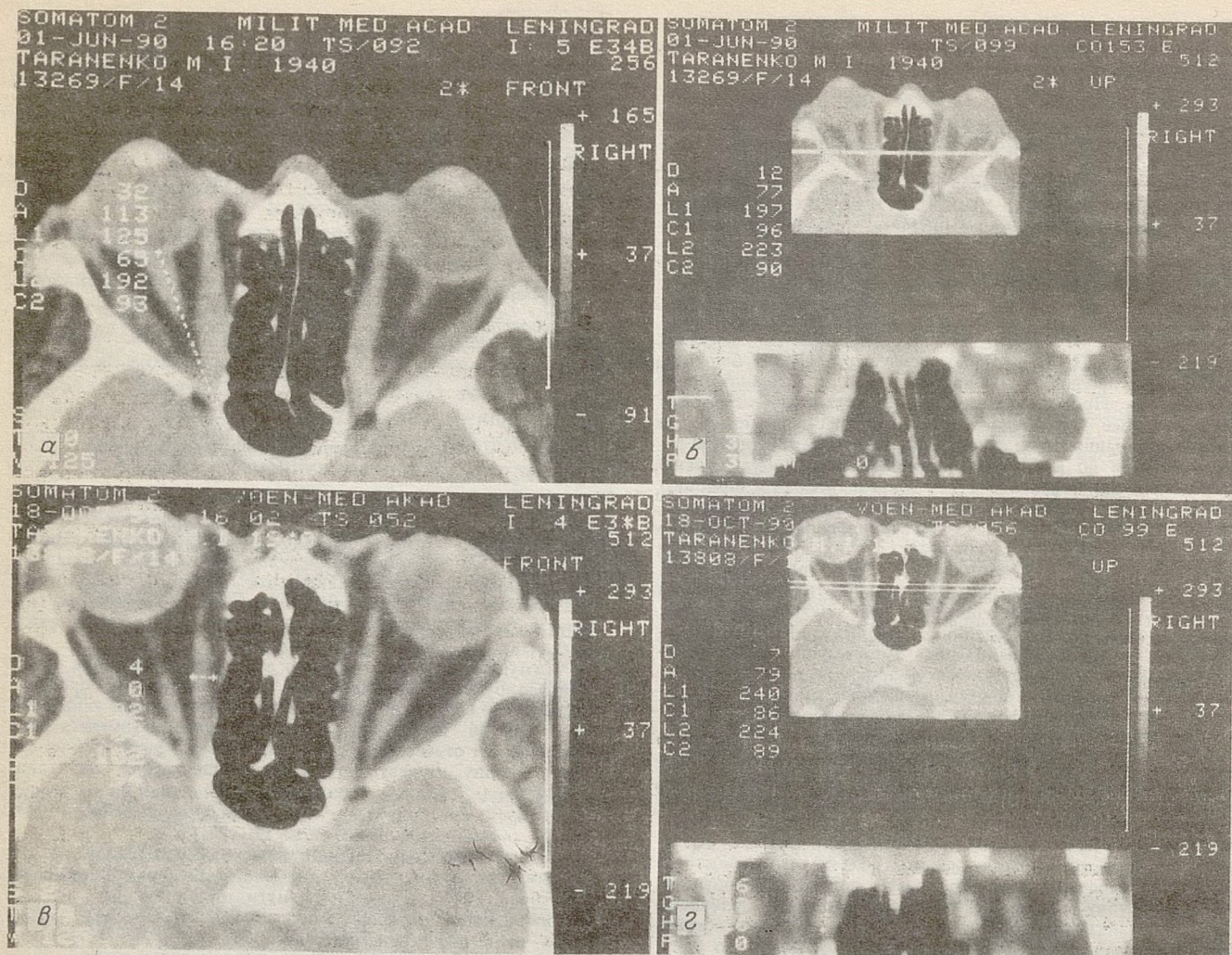


Рис. 2. КТ орбит больной аутоиммунной ОП с преимущественным поражением мышц глаза, средней степени тяжести, быстро прогрессирующего течения на фоне пульс-терапии преднизолоном с последующей терапией цитостатиком и малыми дозами преднизолона (через 4 мес после начала лечения).

а — до лечения: увеличение размеров медиальных и латеральных мышц с двух сторон до 9 мм; б — до лечения: увеличение размеров медиальных, латеральных (больше слева), верхних мышц глаз до 12–14 мм (реконструкция); в — положительная динамика в виде уменьшения размеров медиальных и латеральных мышц обоих глаз до 4 мм; г — положительная динамика в виде уменьшения размеров всех групп мышц глаза до 5–7 мм (реконструкция).

Остальным больным этой группы, у которых проявления ОП сохранились или имели тенденцию к прогрессированию, проводили патогенетическую терапию. При отсутствии иммунологических нарушений применяли в основном противовоспалительные средства. Сначала местно дексазон в дозе 4 мг 10–15 инъекций ретробульбарно [3], а затем поддерживающую терапию вольтареном в дозе 75 мг в день в течение 3 мес.

При наличии нарушений иммунного статуса патогенетическую терапию начинали с плазмафереза (3 процедуры) с последующим назначением цитостатика метатрексата в дозе 0,0075 г в неделю в течение 3 мес. Параллельно применяли противовоспалительные средства и симптоматическую терапию (рис. 1).

Этот подход позволил добиться положительных результатов у 80 % больных, индекс ОП на фоне лечения снизился с $4,0 \pm 0,177$ до $2,7 \pm 0,187$ ($p < 0,001$). Показатели экзофтальмометрии стабилизировались у 81 % больных, улучшение на 1 мм имело место у 9 % больных, ухудшение наблюдалось у 9,8 %, что потребовало проведения у них более активного лечения.

Во 2-й группе больных со средней степенью тяжести болезни иммунологическая активность была подтверждена у 50 %. В схему лечения этих больных при быстром прогрессировании ОП была включена пульс-терапия преднизолоном в дозе 1 г внутривенно капельно в течение 3 дней, проводимая в начале лечения [7]. При ОП с поражением клетчатки к вышеуказанной схеме добавлялась γ -терапия на орбиты [8, 9]. Лучевое лечение проводилось после достижения клинко-иммунологической ремиссии.

В этой группе больных индекс ОП снизился в среднем с $7,405 \pm 0,196$ до $4,879 \pm 0,225$ ($p < 0,001$). Показатели экзофтальмометрии удалось стабилизировать у 21 % больных, уменьшение проптоза на 1 мм наблюдалось у 18,1 % больных, на 2 мм — у 31 % больных и на 3 мм — у 6 % больных. В 6 % случаев имело место прогрессирование болезни. Снизились показатели степени диплопии в 2 раза у 40 % больных, полное исчезновение двоения наблюдалось у 23 % больных. У остальных больных удалось достичь исчезновения диплопии при взгляде вперед и вниз при сохранении двоения по

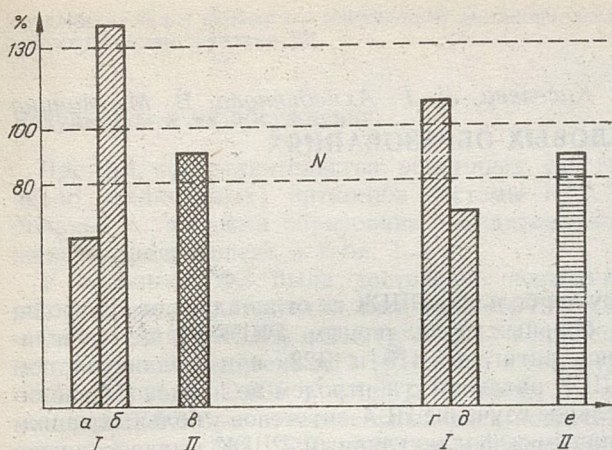


Рис. 3. Динамика показателей РТМЛ с АГ тканей орбиты на фоне лечения.

Слева — РТМЛ с АГ мышц глаза: а — сенсibilизация к АГ в виде снижения показателей РТМЛ до лечения; б — неадекватный иммунный ответ в виде ускорения РТМЛ (до лечения); в — нормализация показателей РТМЛ после окончания терапии. Справа — РТМЛ с АГ клетчатки орбиты: г — сенсibilизация к АГ в виде снижения показателей РТМЛ до лечения; д — неадекватный иммунный ответ до лечения в виде ускорения РТМЛ; е — нормализация показателей РТМЛ на фоне лечения. Пунктиром отмечена граница колебаний показателей РТМЛ с АГ тканей глаза у здоровых людей. I — до лечения, II — после лечения.

периферии. Данные КТ позволили также оценить эффективность лечения (рис. 2).

В 3-й группе на фоне комплексной терапии у 62 % больных было использовано γ -облучение на область орбит, чаще применялись средние дозы глюкокортикоидов с противовоспалительной целью, повторные курсы плазмафереза. В основном ОП была представлена смешанными морфологическими вариантами. У больных этой группы стойкий лагофтальм нередко способствовал развитию кератитов. Использование искусственных слез, создающих высокомолекулярную защитную пленку, дало возможность проводить эффективную профилактику этого осложнения ОП. При неэффективности лечения лагофтальма выполняли пластику мышц века.

Индекс ОП в этой группе больных снизился с $9,57 \pm 0,561$ до $6,286 \pm 0,369$ ($p < 0,001$). Показатели экзофтальмометрии стабилизировались у 12,5 % больных, улучшились на 1 мм у 18,7 % больных, на 2 мм у 43,7 % больных, на 3 мм у 12,5 % больных. Двум больным пришлось повторить курс лечения из-за высокой степени прогрессирования ОП. На фоне иммуномоделирующей терапии в сочетании с цитостатиками удалось добиться нормализации уровня иммуноглобулинов у 78 % больных. Количество теофиллинчувствительных лимфоцитов (Т-супрессоров) у 32 % больных возросло до нормальных показателей. У 25 % больных функция Т-супрессоров до лечения была снижена, что коррелировало со степенью тяжести ОП. После лечения функция восстановилась.

О достижении клинко-иммунологической ремиссии аутоиммунной ОП судили по нормализации показателей РТМЛ с антигенами мышц глаза и клетчатки орбиты (рис. 3). Стойкая ремиссия в течение года наблюдалась у боль-

шинства больных. У 2 больных через год после лечения возникла активация иммуновоспалительного процесса в тканях орбиты, что потребовало повторного курса цитостатической терапии.

Таким образом, дифференцированный подход в выборе объема и тактики лечения ОП в зависимости от степени тяжести и активности иммунопатологического процесса позволяет повысить эффективность комплексной терапии этого заболевания и улучшить его прогноз.

Выводы

1. Комплексный подход к выбору лечебной тактики у больных с аутоиммунной ОП позволяет достигнуть стойкой клинко-иммунологической ремиссии в большинстве случаев.

2. Использование комплексной терапии позволило отказаться от применения высоких доз глюкокортикоидов с иммуносупрессивной целью, снизить риск развития осложнений.

3. Разработанная тактика лечения включает поэтапную терапию с учетом степени тяжести болезни, иммунологической активности и морфологического варианта ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова А. И., Пелищук Е. Т. // Офтальмол. журн.— 1986.— № 4.— С. 207.
2. Камардин Л. Н., Яковлев А. М., Хорушко А. П. // Пробл. эндокринол.— 1977.— № 4.— С. 32—35.
3. Кандров В. И., Бирюкова М. П., Крюкова И. В. и др. // Там же.— 1990.— № 4.— С. 78—83.
4. Eitel B., Schroeter M., Gnensch S. // Z. ges. inn. Med.— 1989.— Bd 44, N 1.— S. 22—25.
5. Osama F., Hjime T., Fadutaka K. // Folia endocr. jap.— 1985.— Vol. 59, N 11.— P. 72—80.
6. Kanaly G., Bockman H., Cordes U. et al. // Med. Klin.— 1989.— Bd 84, N 3.— S. 121—127.
7. Kendal-Faylor P., Crombie A. L., Stephanson A. H. et al. // Brit. med. J.— 1988.— Vol. 297, N 3.— P. 1574—1579.
8. Konishi G., Jida Y., Kasagi K. et al. // Endocr. Jap.— 1986.— Vol. 33, N 5.— P. 637—644.
9. Marcocci C., Bartaleno L., Danisucci H. et al. // Clin. Endocr.— 1987.— Vol. 27, N 1.— P. 33—42.

Поступила 07.01.92

V. I. Mazurov, L. Ye. Suyatova, V. F. Danilichev, V. M. Cheremisin, K. Ya. Gurevich, M. N. Pashkina, A. N. Mikhailov. — DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE OPHTHALMOPATHY

Summary. The results of comprehensive examinations and therapy of 67 patients with autoimmune ophthalmopathy are presented. In 80 % of the patients the disease coursed along with thyrotoxicosis, in 10 % thyroid function was reduced because of autoimmune thyroiditis, and in the rest autoimmune ophthalmopathy was an individual entity. A staged therapeutic complex for the treatment of this condition is suggested, aimed at correction of thyroid function (stage 1), followed by pathogenetic therapy including antiinflammatory measures, glucocorticoids and nonsteroid antiinflammatory drugs to arrest aseptic inflammation in the orbit, and immunosuppressive therapy to correct the immunity shifts. After clinical and immunologic remission was achieved, courses of maintenance therapy (nonsteroid antiinflammatory drugs) were carried out for 3-5 months monitored by blood analyses and ophthalmologic examinations, immunity status tests, CT clinical data. Choice of the treatment strategy was governed by the morphologic variant of ophthalmopathy, immunologic activity of the process, disease severity and pattern. Such an approach helped achieve positive results and clinico-immunologic remission, as well as timely prevent the progress of the disease.