

На правах рукописи

Чепурина Анна Андреевна

**МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ
СЕМИОТИКА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(директор – академик РАН и РАМН Иван Иванович Дедов)

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Ремизов Олег Валерьевич

Научный консультант: доктор медицинских наук
Свириденко Наталья Юрьевна

Официальные оппоненты: **Воронцов Александр Валерьевич**
доктор медицинских наук, профессор
заведующий отделением
магнитно-резонансной томографии ФГБУ
«Эндокринологический научный центр»
Минздрава России
Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой эндокринологии
ФППОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Ведущее учреждение:

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» апреля 2013 года в 14:00 часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.126.01 ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «14» марта 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

ЭОП является одной из сложных патологий в эндокринологии и офтальмологии. Частота развития ЭОП при БГ составляет 30-50%. Выявление минимальных начальных субклинических проявлений с помощью современных визуализирующих методик значительно увеличивает реальную частоту встречаемости ЭОП у пациентов с БГ [Wiersinga W et al., 1998; Badelon I. et al., 1998; Пантелеева О.Г., 2007]. В патологический процесс при ЭОП вовлекается как мягкотканное содержимое орбиты (РБК, ЭОМ, ЗН, роговица), так и компоненты придаточного аппарата глаза (веки, конъюнктивы, слезное мяско, СЖ) [Бровкина А.Ф., 2008]. Крайне тяжелое течение ЭОП развивается примерно в 5% случаях. В течение ЭОП выделяют две фазы заболевания: фазу воспаления и фазу фиброза. Разграничение этих форм имеет большое клиническое значение, так как лечение будет эффективно только на ранней, активной фазе заболевания.

В настоящее время для установления диагноза и определения тактики лечения ЭОП используются, в основном, клинические критерии, которые не всегда позволяют точно оценить активность и тяжесть офтальмопатии. С другой стороны, современные технологии существенно расширили возможности диагностики ЭОП, включая ее ранние проявления. Среди них МСКТ является быстрым, доступным, относительно недорогим методом исследования. МСКТ позволяет визуализировать все ткани орбиты, на всем ее протяжении с проведением морфометрии ЭОМ, РБК, ЗН, СЖ. МСКТ визуализация мягких тканей орбиты может предоставить дополнительные критерии для диагностики ЭОП и планирования хирургического подхода для минимизации орбитального повреждения.

По современным представлениям ЭОП – это аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ [Wiersinga WM et al., 2001; Goh SY, 2004; Orgiazzi J, 2007]. Известно, что рТТГ, являясь основным антигеном, ответственным за развитие БГ, присутствует на фибробластах орбитальных тканей. Экспрессия рТТГ в орбитах может играть ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций в орбитальных тканях [Agretti P et al., 2005]. Уровень антител к рТТГ зависит от клинических проявлений ЭОП [Герасимов Г.А., Петунина Н.А. с соавт., 2001; Свириденко Н.Ю. с соавт., 2011] и может явиться маркером аутоиммунной активности в орбитах.

В этой связи, представлялось актуальным, используя офтальмологические, томографические и иммунологические методы исследования, систематизировать подходы к диагностике ЭОП, установить возможности каждого метода в определении активности и тяжести ЭОП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Усовершенствовать подходы к диагностике ЭОП с помощью МСКТ в сопоставлении с клиническими и иммунологическими показателями активности и тяжести ЭОП у пациентов с БГ.

ЗАДАЧИ:

1. Установить связь антител к рТТГ с активностью и тяжестью ЭОП у пациентов с БГ.
2. Разработать протокол МСКТ диагностики ЭОП.
3. Установить связь клинических данных с МСКТ-параметрами орбит у пациентов с разной степенью активности и тяжести ЭОП.
4. Изучить взаимосвязь между клиническими проявлениями диплопии у пациентов с ЭОП и БГ и МСКТ параметрами орбит.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые у пациентов с ЭОП и БГ использованы два метода определения антител к рТТГ (2-ой генерации, основанный на блокаде связывания ТТГ с его рецептором и 3-ей генерации, основанный на стимуляции цАМФ). Установлено, что антитела к рецептору ТТГ, определенные по блокированию связывания ТТГ с рецептором, являются факторами риска активности и тяжести ЭОП. Тиреостимулирующие антитела позволяют судить о биологической активности антител к рТТГ.
2. Определена связь МСКТ параметров структур орбиты с активностью и тяжестью ЭОП. Установлены показатели денситометрической плотности ЭОМ и РБК, СЖ, соответствующие разным фазам процесса в орбите.
3. Выявлена взаимосвязь между клиническими проявлениями диплопии в разные фазы ЭОП и компьютерно-томографическими параметрами орбит.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Оптимизированы подходы к проведению МСКТ орбит у пациентов с ЭОП. В практику МСКТ внедрено определение мышечного индекса с использованием переформатированного среза (из аксиального в корональный). Разработан протокол МСКТ, позволяющий усовершенствовать диагностику ЭОП. Определена клиническая значимость определения антител к рТТГ методами 2-ой и 3-ей генерации у пациентов с БГ и ЭОП.

ВНЕДРЕНИЕ

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения терапии с группой ожирения, отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты диссертационной работы представлены на научной конференции молодых ученых ФГБУ ЭНЦ (Москва, 20 декабря 2011 г.), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 27-31 мая, 2012 г.), Первой Всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 6 декабря 2012 г.). Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 28.09.2012 года.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 в рецензируемых отечественных научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций, 1 – за рубежом.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа изложена на 143 страницах шрифтом 14 Times New Roman и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 36 рисунками. Список литературы содержит ссылки на 162 источника (25 отечественных и 137 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов было организовано на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. д.м.н., проф. Трошина Е.А.) в период с октября 2009 по июнь 2012 года.

В основу работы положен анализ комплексного клинического обследования 102 пациентов с ЭОП и БГ (204 глаза/орбиты), из них 72 женщины (70,6%) и 30 мужчин (29,4%), обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ ЭНЦ. В контрольную группу вошло 19 человек (38 глаз/орбит) без заболевания ЩЖ и ЭОП, обследованных лучевыми методами исследования, в возрасте от 19 до 59 лет. Обследование пациентов было одномоментным и однократным, динамическое наблюдение не проводилось.

В исследование были включены пациенты с диагнозами ЭОП и БГ, верифицированными по международным стандартам диагностики. Из исследования были исключены больные с сопутствующей патологией глаз (глаукома, краевой кератит, язва роговицы), с психическими заболеваниями, пациенты, получавшие ранее системную глюкокортикоидную или лучевую терапию по поводу ЭОП.

Клинические методы оценки функции ЩЖ: уровень ТТГ, свТ3, свТ4 определяли на базе лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (зав. д.м.н., проф. Гончаров Н.П.) методом усиленной хемилюминисценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные значения для базального ТТГ 0,25-3,5 мЕд/л, свТ4 9,0-20,0 пмоль/л, свТ3 2,5-5,5 пмоль/л. УЗИ ЩЖ выполнено на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 790 датчиком переменной частотой 7,5–10 МГц с применением цветной доплерографии на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. к.м.н. Солдатов Т.В.). В ходе работы проводили тиреостатическую терапию тиреотоксикоза, медикаментозную коррекцию гипотиреоза.

Иммунологическое исследование проводилось на базе лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ зав. д.м.н. Прокофьев С.А.

Антитела к рТТГ определяли 2 методами. Первый метод основан на способности антител к рТТГ блокировать связывание ТТГ со своим рецептором (БСА). Определение проводилось иммуноферментным методом с использованием рекомбинантного рТТГ на наборах Medizym T.R.A. Medipan GmbH (Берлин, Германия). Границы нормы для определения БСА: до 1 (IU/l) – отрицательный результат, 1-1,5 (IU/l) серая зона, более 1,5 (IU/l) – положительный результат. Во втором методе определения антител к рТТГ были использованы человеческие

моноклональные антитела M22 (TCA), направленные к эпитопам рецептора, стимулирующим образование цАМФ. Определение проводили иммуноферментным методом на наборах Medizym TRAb clon (Германия). Границы нормы для определения стимулирующих антител к рТТГ M22 (TCA): до 0,3 (IU/l) – отрицательный результат, 0,3-0,4 (IU/l) серая зона, более 0,4 (IU/l) – положительный результат.

Стандартное офтальмологическое обследование было организовано на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. д.м.н. Липатов Д.В.). Всем пациентам выполнялась: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, экзофтальмометрия. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [Mourits MP et al., 1997]. CAS ≥ 3 указывал на активную стадию ЭОП. Оценку тяжести ЭОП проводили по классификации NOSPECS, выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень заболевания, соответственно рекомендациям EUGOGO [Werner SC., 1977].

Тяжесть диплопии оценивалась субъективно по классификации Nagy E.V. с соавт.: 0 – отсутствие диплопии, А – диплопия возникает только при взгляде в одну из сторон при крайнем отведении глаз кнаружи, кверху или книзу, В – диплопия присутствует при взгляде во всех направлениях, за исключением взгляда прямо, С – диплопия постоянная, во всех направлениях взгляда [Nagy E.V. et al., 2000].

МСКТ орбит проводилась в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. д.м.н. О.В. Ремизов) на 320-срезовом аппарате Aquilion One (Toshiba, Япония) со сканированием в автоматическом режиме. Принимая во внимание возможность разной выраженности патологического процесса в обеих орбитах, каждую орбиту оценивали отдельно в 3-х проекциях: аксиальной, коронарной, сагиттальной. Степень протрузии ГЯ оценивалась в аксиальной проекции по методике, предложенной Trokel S.L. с соавт., 1980. Определение минимальных и максимальных значений плотности ЭОМ и РБК проводили в коронарной и аксиальной проекциях, отступив 1-2 мм от контуров мышцы. Мы соотносили результаты по плотности структур орбиты с данными плотности различных тканей. Вертикальный и горизонтальный размеры ЭОМ определяли во всех 3-х проекциях. Размеры (длину, ширину) и плотность (минимальную, максимальную) СЖ оценивали в аксиальной проекции. Для более точной оценки объема площади, занимаемого ЭОМ, мы использовали расчет МИ по методике L. Barrett с соавт., 1988. Для обеспечения единых условий измерений на одном и том же уровне, но в разных проекциях, мы использовали программу

Synedra View Personal, версия 1.1.0 (Австрия), которая позволяет аксиальный срез переформатировать в корональный. Этот переформатированный срез проходил через середину линии, проведенной от заднего полюса глазного яблока до вершины орбиты, получаемой автоматически на рабочей станции томографа. Мы высчитывали вертикальный и горизонтальный МИ по формулам:

$$\text{Горизонтальный МИ} = [(A + B) / C] \times 100$$

где А- диаметр МПМ, В – диаметр ЛПМ, С – ширина орбиты.

$$\text{Вертикальный МИ} = [(D + E) / F] \times 100$$

где D- диаметр ВПМ, E- диаметр НПМ, F- высота орбиты.

Измерения диаметра ЗН проводили в аксиальной проекции у ЗП ГЯ, на расстоянии 1 см от ЗП и у вершины орбиты. Длину ЗН и максимальную/минимальную плотность оценивали на всем его протяжении от ЗП до входа в зрительный канал. Для диагностики ОН использована методика, основанная на вычислении соотношения длины орбитальной части ЗН к его диаметру [Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Пантелеева О.Г. и др., патент на изобретение №2258461], оценивали наличие пролапса РБК через верхнюю глазничную щель. При анализе состояния орбитальной части ЗН учитывалось наличие его S-образного изгиба, ампулообразного утолщения, деформации и апикального «сгущения».

Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью опросника GO-Quality-of-Life, рекомендованного EUGOGO для пациентов с ЭОП [Terwee CB et al., 1998].

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) for Windows и приложения Microsoft Exel 2003. Для количественных признаков рассчитывались: средние, минимальные и максимальные значения, медианы, стандартные отклонения (полученные результаты представляли в виде $M \pm SD$, где M-среднее арифметическое значение, SD-стандартное отклонение), квартили [25,75]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При обработке данных использовались непараметрические статистические тесты ввиду небольшого объема выборок и характера распределения признаков. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки значимости межгрупповых различий использовали U-тест Манна-Уитни. Для сравнения зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи признаков проводили

корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r).

Клиническую значимость МСКТ орбит в диагностике ЭОП оценивали по критериям чувствительности (Se) и специфичности (Sp) метода по формулам:

$$Se = \text{ДП} / (\text{ДП} + \text{ЛО}) \times 100\%,$$

где ДП – достоверноположительный результат теста, ЛО - ложноотрицательный результат;

$$Sp = \text{ДО} / (\text{ДО} + \text{ЛП}) \times 100\%,$$

где ДО – достоверноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат.

С целью графического представления данных и расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) с использованием программы статистического анализа MedCalc, версия 12.4.0 (Бельгия). Для получения численного значения клинической значимости теста использован показатель AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническая характеристика пациентов с ЭОП и БГ

Исходя из поставленных задач, были сформированы следующие группы больных:

I. *Общая группа больных с ЭОП и БГ, обследованная на всех этапах исследования, – 102 пациента, 204 глаза/орбиты:*

1. *По степени активности ЭОП (шкала клинической активности CAS):*

- 1.1. Пациенты с неактивной фазой ЭОП (CAS 0-2) – 63 глаза/орбиты
- 1.2. Пациенты с ЭОП умеренной активности (CAS 3-4) – 105 глаз/орбит
- 1.3. Пациенты с высокоактивной ЭОП (CAS 5-7) - 36 глаз/орбит

2. *По степени тяжести ЭОП (классификация NOSPECS):*

- 2.1. Легкая ЭОП – 28 глаз/орбит
- 2.2. ЭОП средней тяжести – 145 глаз/орбит
- 2.3. Тяжелая форма ЭОП – 31 глаз/орбита, из них 18 - имели признаки ОН.

3. *Группа пациентов с БГ и ЭОП и клинически выраженной диплопией – 39 пациентов (78 глаз/орбит):*

- 3.1. Активная фаза ЭОП (CAS 3-7) – 46 глаз/орбит
- 3.2. Неактивная фаза ЭОП (CAS 0-2) – 32 глаза/орбиты

3.3. Контрольная группа – 21 пациент (42 глаза/орбиты) с ЭОП и БГ без диплопии, из них 20 глаз/орбит с активной фазой (CAS 3-7) и 22 глаза/орбиты с неактивной фазой ЭОП (CAS 0-2).

II. Группа больных с ЭОП и БГ, у которых определялись антитела к rTTH (БСА и ТСА) – 28 человек, 56 глаз/орбит.

III. Контрольная группа – 19 лиц (38 глаз/орбит) без офтальмо- и тиреопатологии.

Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследованных составил $48,4 \pm 12,2$ года. Более длительное течение ЭОП и БГ (до 26 лет) на момент исследования, а также наибольшую продолжительность ЭОП до начала ее лечения имели пациенты с неактивной фазой заболевания. Курением на момент осмотра злоупотребляли пациенты чаще с высокой степенью активности ЭОП.

Пациенты имели примерно в одинаковой пропорции компенсированный и декомпенсированный тиреотоксикоз и гипотиреоз как в активную, так и в неактивную фазу заболевания (рис. 1).

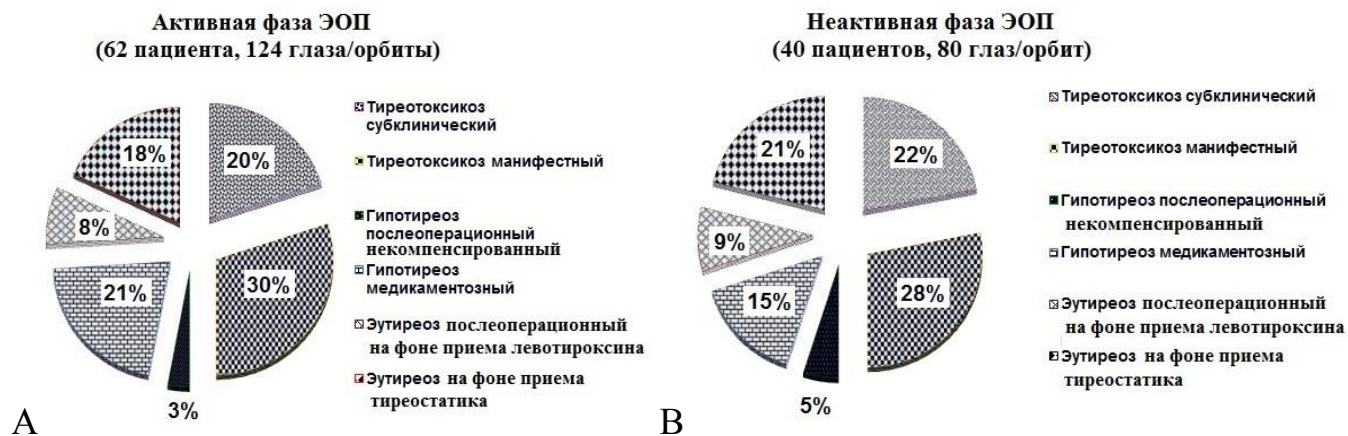


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от компенсации тиреотоксикоза в активную (CAS 3-7) (А) и неактивную (CAS 0-2) (В) фазу ЭОП

2. Антитела к рТТГ (определенные по блокированию связывания ТТГ с его рецептором) у больных БГ в активную и неактивную фазу ЭОП

У пациентов в активную фазу ЭОП уровень антител к рТТГ был достоверно выше при манифестном тиреотоксикозе, чем у эутиреоидных пациентов и гипотиреозе (25,5; 21,2; 13,1; $p=0,000$; $p=0,014$). Такая же закономерность выявлена и для неактивной фазы (23,1; 3,3; 6,6; $p=0,000$; $p=0,000$). При сравнении активной и неактивной фаз при манифестном тиреотоксикозе достоверных различий выявлено не было. При гипотиреозе и эутиреозе уровень БСА был достоверно выше в активную фазу ЭОП ($p<0,001$; $p<0,001$, соответственно).

Чтобы определить частоту выявления и уровень БСА у больных с разной степенью тяжести ЭОП, были сформированы группы пациентов, находящихся в эутиреоидном состоянии (для исключения влияния тиреотоксикоза и гипотиреоза). Уровень БСА был значительно выше при более тяжелом течении ЭОП (2,0; 11,3; 17,0; соответственно; $p=0,012$, $p=0,015$, соответственно).

Таким образом, мы подтвердили, что у пациентов с БГ и ЭОП уровень антител к рТТГ ассоциируется с активностью процесса в орбитах, тяжестью клинических проявлений ЭОП и функциональным состоянием ЩЖ как в активную, так и неактивную фазу.

3. Стимулирующие антитела к рТТГ M22 у пациентов с БГ и ЭОП

Предполагается, что антитела к рТТГ могут иметь разную функциональную активность и не только стимулировать рТТГ, как в случае БГ, но и обладать блокирующим действием или биологически инертным. Мы сравнили уровень антител к рТТГ, определенных по способности блокировать связывание ТТГ с его рецептором, со стимулирующими антителами. При манифестном тиреотоксикозе достоверных различий уровня БСА в активную и неактивную фазу и ТСА в активную и неактивную фазу выявлено не было ($p=0,526$, $p=0,726$, соответственно), рис. 2 и 3. При эутиреозе уровень БСА был достоверно выше в активную фазу ЭОП. Для ТСА различия между активной и неактивной фазой заболевания оказались не достоверны.

Рис. 2. Уровень БСА в активную и неактивную фазу ЭОП

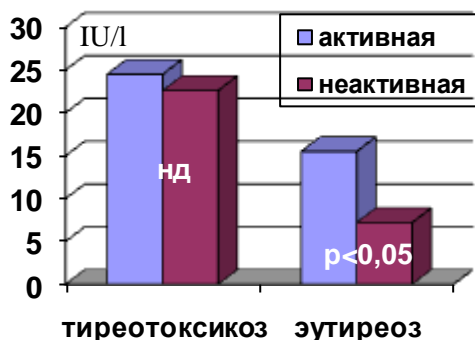
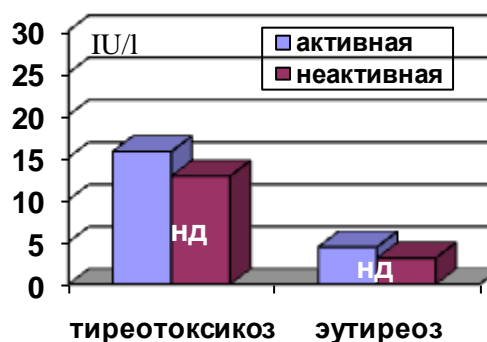


Рис. 3. Уровень ТСА в активную и неактивную фазу ЭОП



Кроме того, мы обратили внимание, что у отдельных пациентов частота определения БСА и ТСА существенно отличалась. При восстановлении эутиреоза у пациентов с разной длительностью тиреотоксикоза частота выявления позитивных БСА при негативных ТСА достоверно увеличивалась с 18% до 38% ($p=0,000$), рис. 4.

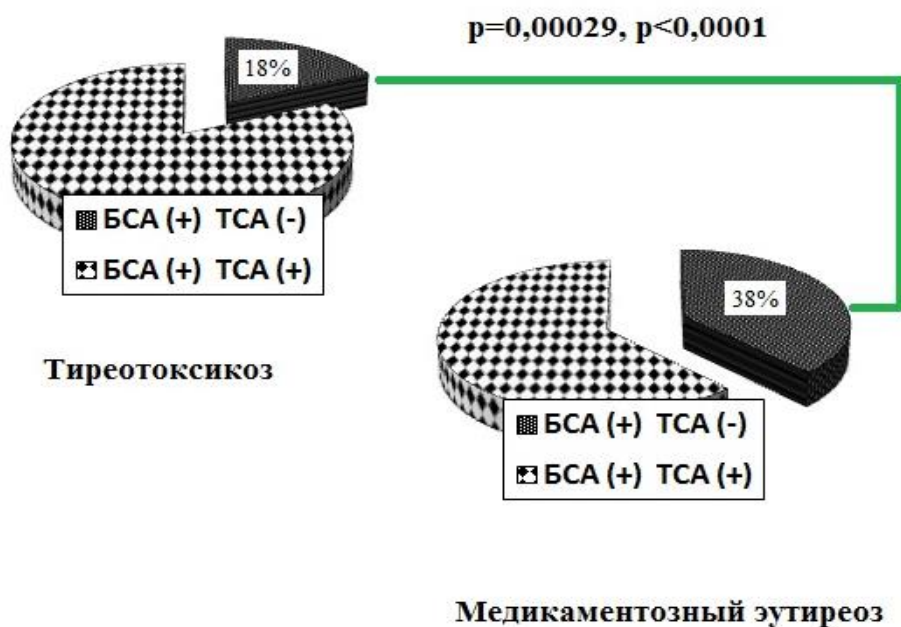


Рис. 4. Частота выявления БСА и ТСА в активную и неактивную фазу ЭОП

Таким образом, ТСА определяются не у всех пациентов при декомпенсации тиреотоксикоза, что, предположительно, связано с возможностями метода их определения. В то же время при достижении клинического и лабораторного

эутиреоза увеличивается количество пациентов, у которых стимулирующие антитела не определяются, а БСА остаются высокими.

Следовательно, антитела к рТТГ, определенные по блокаде связывания ТТГ с его рецептором, не являются надежным маркером декомпенсации тиреотоксикоза, т.к. они могут определяться у эутиреоидных пациентов в отсутствие стимулирующих антител. В том случае, если БСА продолжают выявляться, а ТСА исчезают, можно предположить появление или проявление блокирующей или нейтральной активности, которая может привести к иммунологической ремиссии БГ и возможно ЭОП.

4. Анализ показателей МСКТ орбит у пациентов с ЭОП разной степени активности

С целью стандартизации диагностики ЭОП мы оценили взаимосвязь клинических и томографических параметров ЭОП для выявления показателей МСКТ, позволяющих прямо и/или косвенно верифицировать активность и тяжесть ЭОП.

Одним из ключевых параметров, которые мы детально анализировали, была плотность РБК и ЭОМ. Плотность РБК в контрольной группе варьировала в диапазоне от минус $104,6 \pm 9,7$ НУ до минус $78,2 \pm 9,6$ НУ.

Для всей группы пациентов с ЭОП и БГ плотность РБК варьировала от минус 130 до плюс 26 НУ. Учитывая статистически незначимое различие по минимальной плотности РБК ($p > 0,05$) в сравнении с контрольной группой, для оценки активности процесса мы использовали максимальные значения плотности РБК для каждой орбиты. В 6% случаях плотность РБК находилась в пределах от минус 80 до минус 60 НУ. Для большинства больных с ЭОП и БГ (51%) было характерно более выраженное повышение плотности РБК до минус 30 НУ. В 10% случаях плотность РБК повышалась до 0 НУ, в 10% - до плюс 20, в 1% - до плюс 26 НУ. Общая картина распределения максимальной плотности РБК представлена на рис. 5.

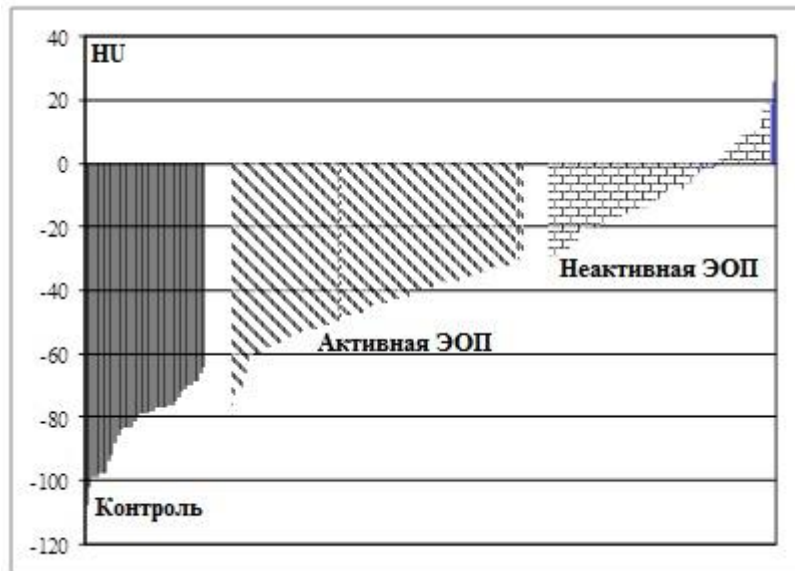


Рис. 5. Общее распределение максимальной плотности РБК контрольной группы и пациентов с ЭОП разной степени активности

В группе высокой активности ЭОП (CAS 5-7) плотность РБК повышалась в среднем до $-39,4 \pm 15,9$ HU. При этом в 85% случаях плотность РБК находилась в пределах от минус 70 до минус 30 HU. В 11% орбит плотность РБК повышалась более минус 30 HU, что свидетельствовало о развитии фиброза. Надо отметить, что в данную группу входили пациенты с разной длительностью активной фазы.

В группе пациентов умеренной активности (CAS 3-4) диапазон плотности РБК находился в пределах от минус 76 до плюс 8 HU. Плотность РБК в этой группе пациентов распределялась следующим образом: в 61 % орбит средняя плотность РБК составила $-48,4 \pm 11,0$ HU, в 14% орбит наблюдалось повышение плотности РБК более 0 HU, у 3% визуализировались фиброзные изменения РБК при повышении ее плотности до плюс 6-8 HU.

В группе больных с неактивной фазой ЭОП (CAS 0-2) нарастание плотности РБК продолжалось до плюс 19 HU. В 66% значение плотности РБК превышало минус 30 HU, в 14 % - более 0 HU и в 8% более плюс 10 HU. При этом, на томограммах визуализировались рубцовые линейные структуры, сливающиеся в крупные гиперденсные очаги.

При анализе диапазона средних значений плотности РБК (максимальная+минимальная) четкого разграничения между группами выявлено не было. Достоверные различия касались только пациентов с неактивной фазой и средней степени активности ($p=0,01$). Принимая во внимание наличие орбит с признаками формирования фиброза РБК (до плюс 26 HU) уже на стадии активной

инфильтрации, при оценке активности процесса следует учитывать максимальные значения плотности жировой клетчатки на всем протяжении орбиты.

Плотность ЭОМ в контрольной группе варьировала в пределах от 17 до 53 НУ и составила в среднем $35,8 \pm 10,7$ НУ.

В активную фазу ЭОП наблюдалось снижение плотности ЭОМ по сравнению с контрольной группой. В 36% орбит плотность ЭОМ понижалась до 0 НУ, в 7% - до минус 20 НУ, что, по нашему мнению, свидетельствовало о развитии отека и активации адипогенеза.

У пациентов с неактивной фазой ЭОП с развитием фиброзных изменений плотность ЭОМ повышалась до плюс 81 НУ. При этом у части больных (9% орбит) наряду с фиброзными изменениями визуализировались участки, которые приближались по плотности к жировой ткани (до минус 45 НУ), (определяется в литературе термином «жировая трансформация мышц»), рис. 6.

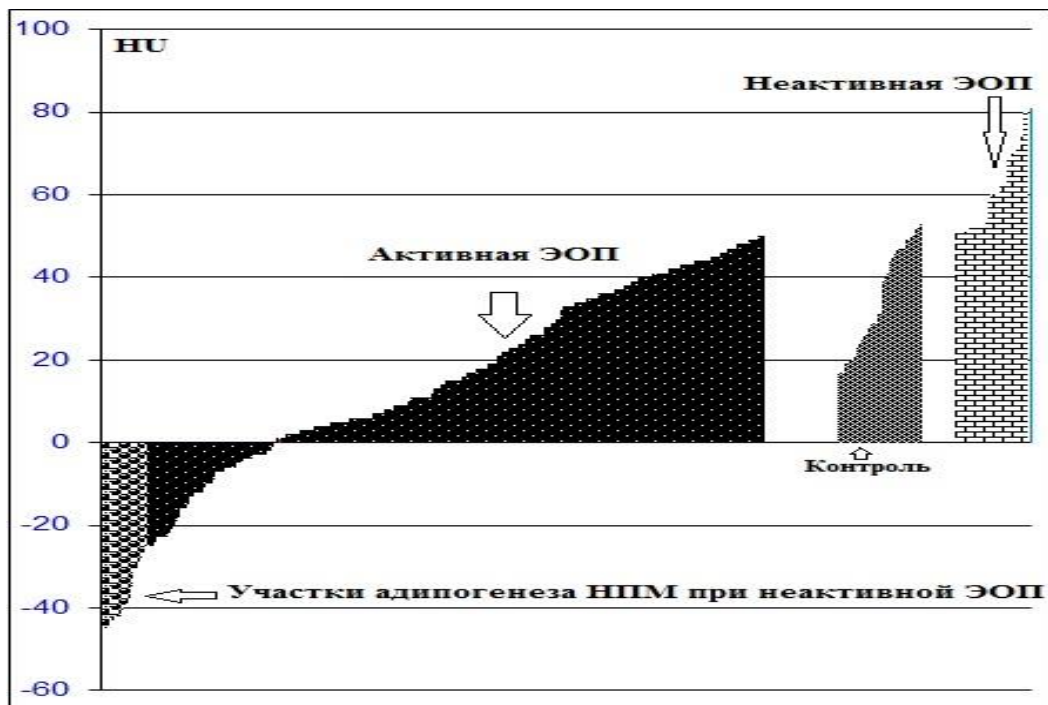


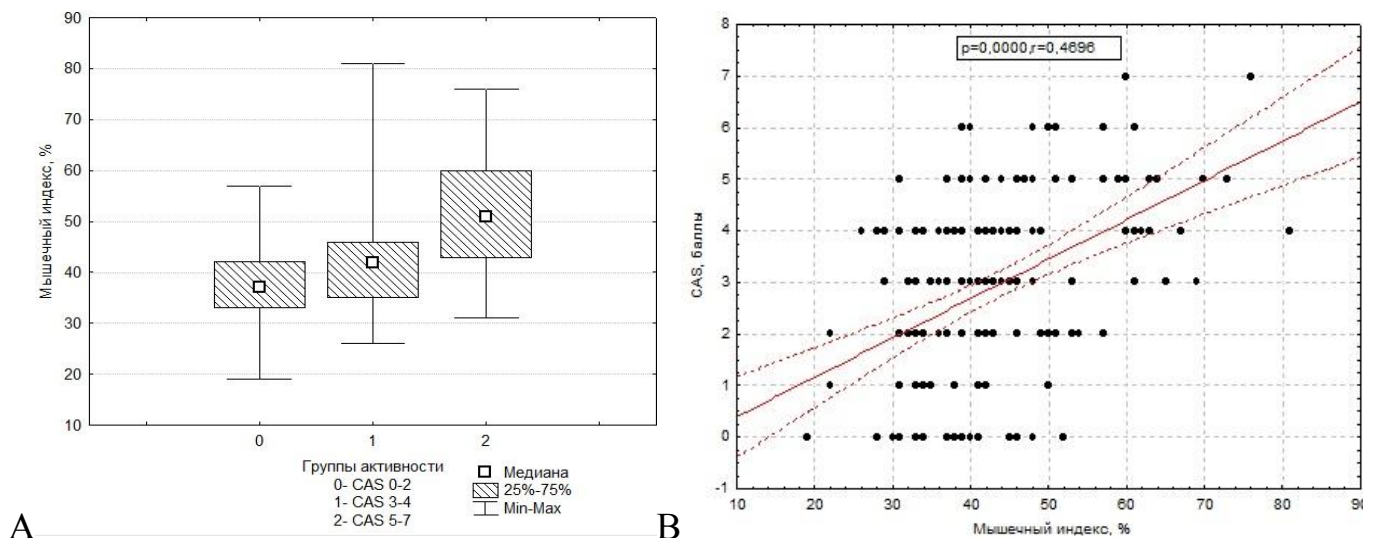
Рис. 6. Распределение плотности ЭОМ (на примере НПМ) контрольной группы и пациентов с ЭОП разной степени активности

Среди обследованных больных выделена группа пациентов (30 человек, 60 орбит, 24,9%), у которых по данным офтальмологического обследования имелись признаки активности ЭОП (средний балл по CAS $4,3 \pm 1,1$) без признаков прогрессирования заболевания, а по данным МСКТ – признаки фиброза и адипогенеза (плотность ЭОМ варьировала от минус 32 до плюс 81 НУ, максимальная плотность РБК достигала плюс 26 НУ). В этих случаях, учитывая

томографические данные, ЭОП рассматривалась как **активная с переходом в фиброз**.

Таким образом, показатели максимальной плотности РБК и ЭОМ ассоциируются с клинической активностью ЭОП и выраженностью патологического процесса в орбитах.

Кроме того, используя переформатированный корональный срез для сопоставимости данных, мы установили, что с увеличением активности ЭОП достоверно нарастала величина МИ (37%, 42%, 51%, $p=0,0049$, $p=0,0001$, $p=0,0000$). В неактивную фазу ЭОП МИ в среднем имел значение 37%, у активных форм ЭОП наблюдалось его повышение с 42 до 81%. В 33% случаях высокоактивных форм ЭОП этот показатель превышал 55%, в 9% орбит МИ был более 65% (рис. 7).



**Рис. 7. (А) Распределение медианы МИ в зависимости от активности ЭОП
(Б) Корреляция между величиной МИ и активностью ЭОП**

В группе пациентов с ЭОП и БГ наблюдалось достоверное увеличение ширины СЖ (до 1,3 см) по сравнению с контрольной группой (медиана 0,38 см). При этом ширина СЖ нарастала по мере увеличения активности ЭОП ($p=0,000$). В активную фазу ЭОП плотность СЖ достоверно снижалась до минус 20 НУ, что свидетельствовало о наличии отека и инфильтрации. С развитием фиброза плотность СЖ повышалась до плюс 73 НУ.

Установлено, что степень проптоза ГЯ по данным МСКТ орбит коррелирует с клинической активностью процесса ($p=0,004$, $r=0,223$). У пациентов с ЭОП и БГ отмечено достоверное увеличение диаметра ЗН на расстоянии 1 см от ЗП (до 0,73 см) при сравнении с контрольной группой (медиана 0,45 см), $p=0,000$. Установлена прямая связь длины ЗН с клинической активностью ЭОП ($r=0,255$, $p=0,001$).

Таким образом, активная фаза ЭОП ассоциируется со следующими томографическими параметрами: повышением плотности РБК (в среднем до минус 39 НУ), понижением плотности ЭОМ (в среднем до 0 - минус 20 НУ), понижением плотности СЖ (до минус 20 НУ), нарастанием величины МИ (более 42%), степени протоза ГЯ (более 2,3 см), ширины СЖ (более 0,6 см в аксиальной проекции), увеличением длины ЗН (более 2,8 см). Формирование фиброза в неактивную стадию ЭОП по данным МСКТ орбит характеризуется более выраженным повышением плотности РБК (менее минус 30 НУ), ЭОМ (до 81 НУ) и СЖ (до 73 НУ); появлением гиподенсных очагов в структуре ЭОМ, близких по плотности к жировой ткани (до минус 45 НУ); низкими значениями МИ (менее 37%).

5. Результаты МСКТ орбит у пациентов с ЭОП в зависимости от степени тяжести заболевания

Проведен анализ МСКТ-параметров орбит в сопоставлении с данными тяжести ЭОП по классификации NOSPECS. Среди пациентов с тяжелой ЭОП 75% имели клинические признаки ОН.

Выявлено достоверное увеличение протрузии ГЯ с утяжелением заболевания ($p < 0,001$ для всех сравнений). При этом значимых различий между мужчинами и женщинами не было обнаружено ($p > 0,05$). У пациентов с легкой формой ЭОП протрузия ГЯ по МСКТ составила в среднем $2,08 \pm 0,32$ см, со среднетяжелом течением заболевания - $2,3 \pm 0,28$ см. Величина экзофтальма достигала максимального значения 2,99 см при тяжелом течении ЭОП, в среднем $2,41 \pm 0,33$ см.

Анализ размеров ЭОМ в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях показал, что диаметр ЭОМ достоверно увеличивался по мере нарастания тяжести ЭОП ($p = 0,000$). У пациентов с ЭОП наблюдалось статистически значимое увеличение толщины ЭОМ по сравнению с группой контроля ($p = 0,000$).

Величина МИ достоверно нарастала с увеличением степени тяжести заболевания (сравнения для всех 3 групп: $p = 0,014$, $p = 0,000$, $p = 0,000$).

Оценены показатели денситометрической плотности ЭОМ у пациентов всех 3 групп. Статистически значимых различий между максимальной/минимальной плотностью ЭОМ и тяжестью заболевания не выявлено. При сравнении с контрольной группой минимальная плотность ЭОМ была достоверно ниже ($p = 0,000$), а максимальная плотность достоверно выше ($p = 0,000$) у пациентов с ЭОП.

Длина ЗН и коэффициент соотношения длина/диаметр ЗН коррелировали с тяжестью ЭОП ($r=0,300$, $p=0,000$ и $r=0,193$, $p=0,014$, соответственно), рис. 8. Нарастание тяжести ЭОП сопровождалось достоверным увеличением диаметра ЗН на расстоянии 1 см от ЗП ГЯ ($p=0,001$ для всех сравнений).

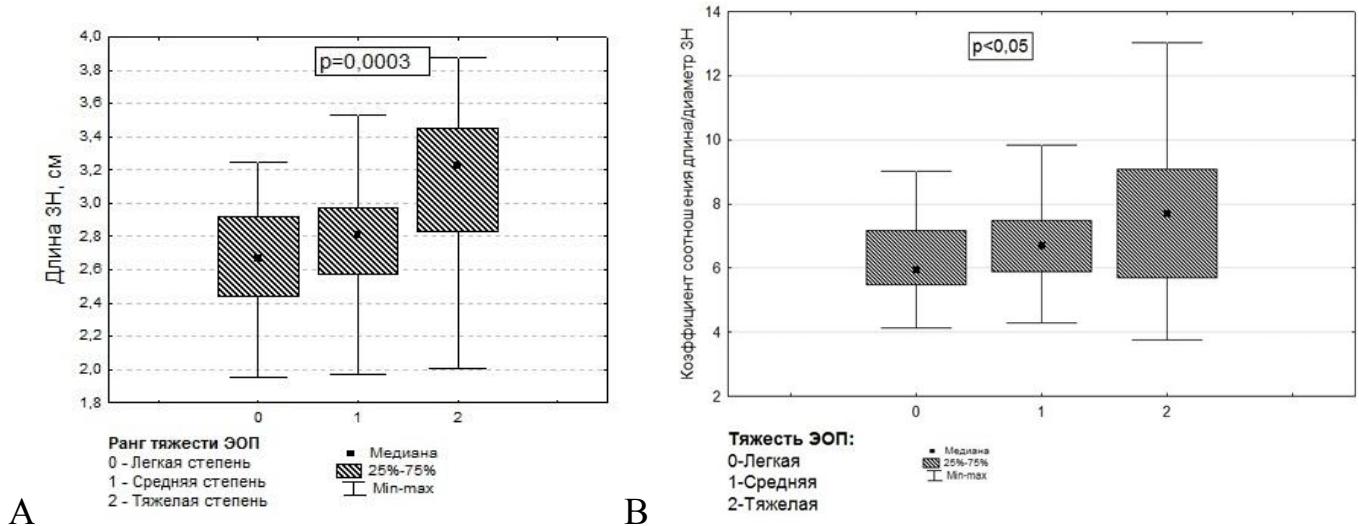


Рис. 8. Распределение медианы длины ЗН (А) и коэффициента соотношения длины/диаметру ЗН (В) в зависимости от тяжести ЭОП

С утяжелением ЭОП наблюдалось достоверное увеличение ширины СЖ (0,46; 0,58; 0,66, соответственно; $p=0,003$, $p=0,049$, $p=0,001$, соответственно). Плотность и длина СЖ не имели достоверных различий у пациентов с разным течением заболевания.

Оценивая данные опросников QOL COL 1 и 2 в сопоставлении с МСКТ-параметрами тяжести ЭОП, установлено достоверное ухудшение зрительных и косметических характеристик качества жизни пациентов с утяжелением патологического процесса в орбитах ($p<0,001$ для всех сравнений 3х форм течения ЭОП).

Частота выявления апикального «сгущения» ЭОМ достоверно увеличивалась по мере утяжеления патологического процесса в орбитах с 19,8% при среднетяжелом течении ЭОП до 75% при тяжелой форме заболевания, $p=0,000$.

Таким образом, на основании проведенного анализа мы определили наиболее значимые КТ-параметры, ассоциированные с тяжестью ЭОП в соответствии с классификацией NOSPECS. По мере нарастания тяжести ЭОП достоверно увеличивались показатели МИ, протрузии ГЯ, длины ЗН, диаметра ЗН на расстоянии 1 см от ЗП ГЯ, отношения длины ЗН/к диаметру, ширины СЖ, размеров

ЭОМ, апикального «сгущения». Утяжеление течения заболевания сопровождалось значимым ухудшением качества жизни пациентов вследствие снижения зрительных функций и косметических дефектов органа зрения. Кроме того, мы установили, что по показателям денситометрической плотности ЭОМ и СЖ судить о степени тяжести патологического процесса в орбитах не представляется возможным.

6. Клинико-томографические взаимоотношения при диплопии у пациентов с ЭОП и БГ

С целью усовершенствования диагностики ЭОП и прогнозирования эффективности лечения диплопии проведено изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями диплопии в разные фазы ЭОП и компьютерно-томографическими параметрами орбит, чтобы выявить причину таких различий.

Среди обследованных 102 пациентов с ЭОП и БГ диплопия выявлена у 39 больных (38,2%). Легкие непостоянные формы диплопии встречались в 36,4% случаях, среднетяжелые – в 30,3%, тяжелые – в 33,3% случаях. В группе пациентов с активной фазой ЭОП продолжительностью до 14 месяцев преобладали среднетяжелые и тяжелые формы диплопии. В неактивную фазу заболевания длительностью до 22 лет чаще всего встречались легкие и среднетяжелые формы диплопии (рис. 9). Среди пациентов с диплопией в активной фазе ЭОП 3 больных имели клинические и томографические признаки ОН с угрозой потери зрения. Пациенты с диплопией в активной фазе со средним баллом по CAS $4,3 \pm 0,9$ имели более тяжелые формы заболевания по классификации NOSPECS по сравнению с пациентами с неактивной ЭОП, при этом уровень антител к рТТГ (БСА) не различался ($14,2 \pm 13,3$ и $14,1 \pm 11,9$, соответственно, $p=0,264$).

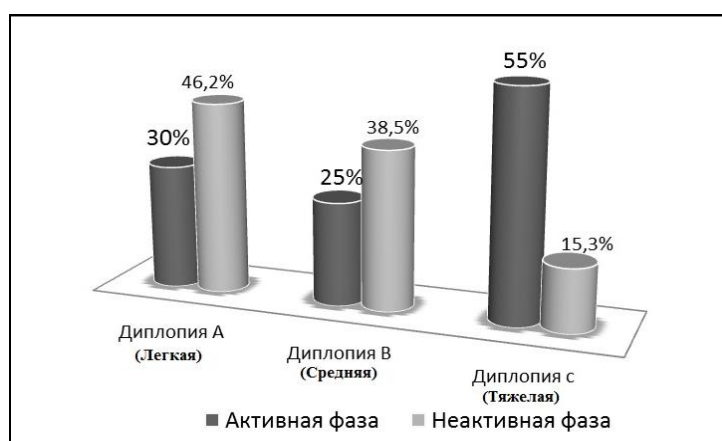


Рис. 9. Распределение диплопии по тяжести в активную и неактивную фазу ЭОП

По данным МСКТ плотность РБК в активную фазу повышалась в среднем до минус $42,2 \pm 9,5$ НУ, что соответствовало развитию отека и инфильтрации, в неактивную фазу повышение плотности РБК продолжалось в среднем до минус $15 \pm 16,7$ НУ и выше, что свидетельствовало о формировании фиброзных изменений. В активную фазу плотность ЭОМ составила от минус 28 до плюс 65 НУ. В неактивную фазу заболевания наблюдалось повышение плотности ЭОМ до плюс 81 НУ. При этом у части больных наблюдалось снижение плотности ЭОМ до минус 40 НУ, что связано с активацией адипогенеза.

В активную фазу величина МИ ($p=0,005$), размер ЭОМ (на примере НПМ, $p=0,012$) и ширина СЖ ($p=0,031$) были достоверно выше, по сравнению с неактивной фазой. Плотность СЖ у больных с активной ЭОП с развитием отека достоверно понижалась в среднем до плюс $8 \pm 13,4$ НУ, $p=0,014$. При этом тяжесть диплопии коррелировала с величиной МИ (39,5%; 41%; 48%; $p=0,032$, $r=0,295$), рис. 10. В неактивную фазу подобной корреляции получено не было ($p=0,609$, $r=-0,105$).

В активную фазу ЭОП с увеличением тяжести диплопии отмечалось достоверное повышение плотности РБК (медианы - минус 44 НУ, минус 38,5 НУ, минус 32 НУ; $p=0,034$, $r=0,337$). В неактивную фазу ЭОП развитие фиброзных изменений РБК и ЭОМ не коррелировало с тяжестью диплопии ($p>0,05$, $r=0,189$ – для РБК, $p>0,05$, $r=0,548$ – для ЭОМ).

Ассиметричное расширение ЭОМ оказалось хорошим прогностическим признаком в развитии диплопии вне зависимости от фазы заболевания (критерий Вилкоксона в активную фазу $p=0,000$, в неактивную – $p=0,000$).

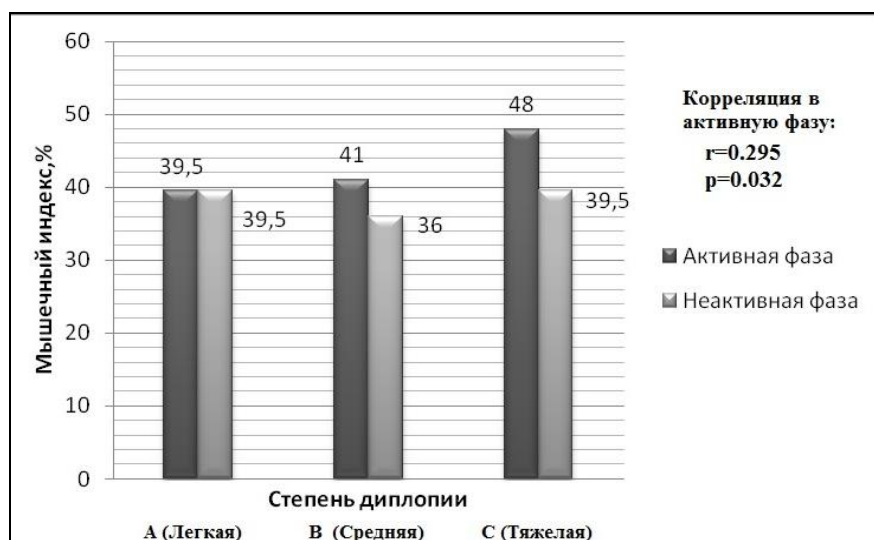


Рис. 10. Зависимость тяжести диплопии от величины МИ в разные фазы ЭОП (приведены медианы значений)

Таким образом, более тяжелые формы диплопии чаще встречаются в активную фазу ЭОП (80%). Развитие диплопии в фазу клеточной инфильтрации обусловлено увеличением объема ЭОМ (величина МИ) и отеком РБК (повышение плотности). В неактивную фазу ЭОП по данным МСКТ орбит отмечалось развитие фиброза РБК и ЭОМ, хотя корреляция с тяжестью диплопии отсутствовала. Пациенты с клинически выраженной диплопией как в активную, так и в неактивную стадию заболевания имели достоверно более высокие показатели МИ, линейных размеров ЭОМ, более выраженное повышение плотности РБК, чем пациенты без диплопии. Понимание причины диплопии в каждую из фаз ЭОП важно для определения дальнейшей тактики лечения больного (иммуносупрессивная терапия или хирургическая коррекция).

7. Информативность МСКТ орбит в диагностике ЭОП

В соответствии с полученными данными выполнен анализ диагностической значимости основных КТ-параметров орбит (плотности РБК и ЭОМ) для верификации активности ЭОП. Оценка чувствительности и специфичности для плотности ЭОМ проведена на примере НППМ ввиду ее большей частоты поражения; учитывались как максимальные, так и минимальные границы плотности. При оценке диагностической ценности измерения плотности РБК использовались ее максимальные значения.

Для определения активной фазы заболевания наиболее чувствительным показателем оказалась плотность РБК – 93,9%. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного параметра составила 0,991 ($p < 0,0001$). Диагностически значимым отрезным критерием явилось повышение плотности РБК более минус 64 НУ. Измерение плотности ЭОМ в активную фазу ЭОП характеризовалось меньшей чувствительностью – 44,3%. AUC составила 0,631 ($p < 0,0001$). Клинически значимым отрезным критерием в фазу интенсивной клеточной инфильтрации было понижение плотности ЭОМ ниже 15 НУ. Специфичность обоих параметров была одинаковой и составила 100%.

В определении фиброза в неактивную фазу ЭОП более чувствительным параметром была также плотность РБК (84,6%) по сравнению с плотностью ЭОМ (67,7%). Площадь под ROC-кривой составила: для РБК – 0,910, для ЭОМ – 0,854 ($p < 0,0001$ для обоих параметров). Повышение плотности РБК более минус 28 НУ и ЭОМ более 50 НУ – отрезные диагностические критерии – свидетельствовали о формировании фиброзных изменений данных структур и указывали на неактивную

стадию патологического процесса в орбитах. Специфичность измерения плотности РБК составила 88,9%, плотности ЭОМ – 94,7%.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой информативности МСКТ в диагностике ЭОП. Основные КТ-параметры (плотность РБК и ЭОМ) могут предоставить дополнительные данные для верификации активности процесса в сопоставлении с клинической картиной ЭОП. Важность в разграничении фаз заболевания связана с выбором метода лечения ЭОП (глюкокортикоидная терапия или хирургическое лечение). В диагностике отека и инфильтрации, соответствующих активной стадии процесса, а также при формировании фиброза в неактивную фазу ЭОП, наиболее чувствительным параметром является плотность РБК. В активную фазу заболевания абсолютной специфичностью обладают оба КТ – параметра. В неактивную стадию ЭОП высокоспецифичным тестом является измерение плотности ЭОМ.

ВЫВОДЫ:

1. С тяжестью ЭОП по критериям NOSPECS ассоциируются: величина мышечного индекса, длина зрительного нерва, индекс соотношения длины/диаметру зрительного нерва, диаметр зрительного нерва на расстоянии 1 см от заднего полюса глазного яблока, ширина слезной железы, наличие апикального «сгущения».
2. С активностью ЭОП по критериям CAS ассоциируются КТ денситометрические показатели ЭОМ, РБК и величина мышечного индекса:
 - диагностически значимым критерием в активную фазу является повышение плотности РБК более минус 64 НУ и понижение плотности ЭОМ ниже 15 НУ; мышечный индекс, в среднем, увеличивается на 42-81%.
 - диагностически значимым критерием развития фиброза является повышение плотности РБК более минус 28 НУ и ЭОМ более 50 НУ; увеличение мышечного индекса не превышает в среднем 37%.
3. В активную фазу ЭОП преобладают более тяжелые формы диплопии (80%), по сравнению с неактивной (53,8%) за счет увеличения объема ЭОМ. Тяжесть диплопии коррелирует с величиной мышечного индекса ($p=0,032$, $r=0,295$) и повышением плотности РБК ($p=0,034$, $r=0,337$). В неактивную фазу диплопия сопровождается повышением плотности РБК и ЭОМ и не коррелирует с объемом ЭОМ и гиподенсным изменением плотности ($p>0,05$, $r=0,189$ – для РБК, $p>0,05$, $r=0,548$ – для ЭОМ).

4. Антитела к рецептору ТТГ, определенные по блокированию связывания ТТГ с рецептором, являются факторами риска активности и тяжести ЭОП. При эутиреозе и гипотиреозе уровень антител к рТТГ достоверно выше в активную фазу ЭОП по сравнению с неактивной ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). Для стимулирующих антител разница в активную и неактивную фазу не достоверна.
5. Декомпенсация тиреотоксикоза ассоциирована с высоким уровнем как стимулирующих, так и блокирующих связывание ТТГ с его рецептором. При медикаментозном эутиреозе частота выявления блокирующих антител достоверно выше, чем стимулирующих ($p = 0,0003$) как в активную так и неактивную фазу ЭОП.
6. МСКТ орбит в диагностике ЭОП по денситометрической плотности РБК характеризуется большей чувствительностью (93,9-84,6%) в определении активности и фиброза в орбитах по сравнению с плотностью ЭОМ (44,3-67,7%). Специфичность измерения плотности РБК и ЭОМ как для определения активности ЭОП, так и фиброза одинаково высокая (88,9-100%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В протокол дополнительных методов исследования пациентов с тяжелой и средне-тяжелой формой ЭОП можно рекомендовать компьютерно-томографическую визуализацию орбит.
2. Расчет мышечного индекса по данным МСКТ следует проводить с использованием переформатированного коронального среза из аксиальной проекции для обеспечения единых условий измерения. Для оценки активности ЭОП следует учитывать максимальную и минимальную денситометрическую плотность экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки.
3. МСКТ-показателями у здоровых лиц следует считать диапазон: плотности РБК минус 106 - минус 78 НУ, плотности ЭОМ плюс 17 - плюс 53 НУ, СЖ плюс 18 - плюс 54 НУ. Понижение плотности ЭОМ и СЖ ниже и повышение плотности РБК выше референсных границ следует рассматривать как развитие отека и клеточной инфильтрации. Повышение плотности ЭОМ (> 53 НУ), РБК ($<$ минус 30 НУ), СЖ (> 54 НУ) свидетельствует о развитии фиброзных изменений этих структур.
4. Антитела к рТТГ, определенные по блокированию связывания ТТГ с его рецептором, определяют прогноз ЭОП, но не являются надежным критерием

компенсации тиреотоксикоза. При определении иммунологической ремиссии болезни Грейвса следует учитывать, что антитела к рТТГ, определенные по блокаде связывания ТТГ с его рецептором определяются в крови значительно дольше, чем стимулирующие.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чепурина А.А. Визуализирующие методы исследования в диагностике эндокринной офтальмопатии // Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., Беловалова И.М. Медицинская визуализация – 2012. - №1 – С. 36-44.
2. Чепурина А.А. Клинико-томографические взаимоотношения при диплопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса // Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Гончаров Н.П., Прокофьев С.А. Клиническая и экспериментальная тиреоидология – 2012. – т. 8. - №1. - С. 40-45.
3. Чепурина А.А. Клінічний перебіг ендокринної офтальмопатії після радіойодтерапії хвороби Грейвса // Свириденко Н. Ю., Беловалова І. М., Шеремета М. С., Гарбузов П. І., Чепурина А. А., Гончаров Н. П. Міжнародний ендокринологічний журнал - Донецьк - 2012. -№ 2(42). - С. 118-121.
4. Чепурина А.А. Клиническое значение стимулирующих моноклональных антител к рТТГ (М22) у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией // Первая Всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». Материалы конференции - Москва, 2012. - С. 140-141.
5. Чепурина А.А. Клинико-томографические взаимоотношения при диплопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса // Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Гончаров Н.П., Прокофьев С.А. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов – Москва, 2012. - С. 378.
6. Чепурина А.А. Влияние радиойодтерапии и хирургического лечения болезни Грейвса на течение эндокринной офтальмопатии // Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Лихванцева В.Г., Чепурина А.А. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов – Москва, 2012. - С. 369.

Список сокращений

БГ	Болезнь Грейвса
БСА	Антитела, блокирующие связывание ТТГ с рецептором
ВПМ	Верхняя прямая мышца
ГЯ	Глазное яблоко
ЗН	Зрительный нерв
ЗП	Задний полюс глазного яблока
КТ	Компьютерная томография
ЛПМ	Латеральная прямая мышца
МИ	Мышечный индекс
МПМ	Медиальная прямая мышца
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
НПМ	Нижняя прямая мышца
ОН	Оптическая нейропатия
РБК	Ретробульбарная клетчатка
рТТГ	Рецептор тиреотропного гормона
СЖ	Слезная железа
свТ4	Свободный тироксин
свТ3	Свободный трийодтиронин
ТТГ	Тиреотропный гормон
ТСА	Тиреостимулирующие антитела к рТТГ
ФГБУ ЭНЦ	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭОМ	Экстраокулярные мышцы
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Шкала клинической активности ЭОП [Clinical Activity score]
EUGOGO	Европейская группа по изучению ЭОП
GO-QOL	Опросник качества жизни при офтальмопатии Грейвса [GO-Quality of Life]
HU	Единицы измерения плотности Хаунсфилда
NOSPECS	Классификация тяжести ЭОП