

УДК: 617.731:616.441–008.63–001.18

## Вероятность развития оптической нейропатии у больных эндокринной офтальмопатией на ранней стадии заболевания

А. Каяли, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса (Украина)

E-mail: wk-1984@mail.ru

**Ключові слова:** оптична нейропатія, ендокринна офтальмопатія, оцінка стану

**Ключевые слова:** оптическая нейропатия, эндокринная офтальмопатия, оценка состояния

**Актуальність.** Розвиток оптичної нейропатії (ОН) відмічений у 3–30 % всіх хворих ендокринною офтальмопатією (ЕОП), при цьому з декомпенсацією процесу — в 70 % випадків. Діагностика ОН відбувається в пізній стадії захворювання, коли вже є ознаки набряку ДЗН або його атрофії, а зорові функції втрачені безповоротно. Рання діагностика ОН у хворих ЕОП може дозволити запобігти втраті зорових функцій і інвалідизації хворого. **Мета дослідження:** вивчити ймовірність розвитку ОН у хворих ЕОП на ранній стадії захворювання.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на підставі ретроспективного аналізу 332 історій хвороби хворих ЕОП (664 ока), які лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2002 по 2013 рр.

Біометричний аналіз проведений з використанням статистичного пакета Statistica 9.0.

**Результати.** Проведена комплексна оцінка різних клінічних симптомів за частотою їх зустрічаємості у хворих ЕОП з проявами ОН і без неї. Виявлені найбільш значимі чинники для розвитку ОН при ЕОП, і за даними одноваріаційної логістичної регресії була проведена кількісна оцінка ступеня зв'язку вивчених клінічних симптомів при розвитку ОН за допомогою розрахунку відношення шансів Odds Ratio (OR).

**Висновки.** Діагностика виявлених ознак на ранній стадії захворювання дозволить знизити ризик втрати зорових функцій за допомогою своєчасної медикаментозної терапії.

## Probability of optic neuropathy in patients with endocrine ophthalmopathy at the early stages of the diseases

Awis Kayali

State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine, Odessa, (Ukraine)

**Key words.** optic neuropathy, endocrine ophthalmopathy, assessment of the state

**Importance.** Development of optic neuropathy (ON) is found in 3–30 % of patients with endocrine ophthalmopathy (EOP) and in 70 % of patients with decompensated EOP. The diagnosis of ON is made in the late stages of the diseases when there are signs of edema or atrophy and visual functions are lost. Early diagnosis of ON in patients with EOP can allow to prevent loss of the visual functions and disability of patients.

**Purpose.** To study probability of ON development in patients with EOP at the early stage of the disease.

**Material and methods.** The investigation was made on the basis of retrospective analysis of 332 case histories of patients with EOP (664 eyes) who were treated at SI» Filatov's Institute of eye diseases and tissue therapy of NAMS of Ukraine» from 2002 to 2013.

The biometric analysis was made using statistic pack Statistica 9.0.

**Results.** There was made a complex assessment of different clinical symptoms by their portion in occurrence in patients with EOP with manifestations of ON and without it. There were revealed most significant symptoms for development of ON in EOP and according to the data of one-variant logistic regression there was made a quantitative assessment of the degree of association of the studied clinical symptoms in development of ON making calculation of Odds Ratio.

**Conclusions.** The diagnosis of the signs revealed at the early stages of the diseases will allow to reduce the risk of loss of visual functions by timely medicamentous therapy.

© А. Каяли, 2014

**Введение.** Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) может сопровождаться такими осложнениями, как поражение роговицы (от кератопатии до язвы роговицы), вторичная гипертензия и оптическая нейропатия (ОН) [11]. Последняя является серьезным осложнением ЭОП, представляющим угрозу для органа зрения, приводя к нарушению зрительных функций вплоть до их потери [8, 9, 10, 19]. Развитие ОН отмечено у 3–30 % всех больных ЭОП [6, 8, 10, 13], при этом при декомпенсации процесса — в 70 % случаев [1]. По данным Европейской группы по изучению эндокринной офтальмопатии, ОН наблюдалась в 76,6 % случаев, из них в 58,5 % — «явная» и в 18,1 % — доклиническая стадия ее развития, причем офтальмоскопические изменения диска зрительного нерва (ДЗН) выявлены только в половине наблюдений [7]. Некоторые авторы отмечают, что ОН может развиваться у больных ЭОП при высокой остроте зрения и без изменений ДЗН в 18–26,7 % случаев [4, 5, 13].

В связи с тем, что диагностика ОН происходит, как правило, в поздней стадии заболевания, когда имеются признаки отека диска зрительного нерва (ДЗН) или признаки его атрофии, а зрительные функции утрачены безвозвратно, целью нашего исследования было изучить вероятность развития ОН у больных ЭОП на ранней ее стадии.

### Материал и методы

Исследование проведено на основании ретроспективного анализа 332 историй болезни пациентов с ЭОП (664 глаза), лечившихся в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» с 2002 по 2013 гг.

С целью применения современных методов статистического анализа для оценки полученных результатов была разработана и создана информационная электронная база данных, в которую заносились сведения об анамнезе, жалобах, результатах офтальмологического, инструментального, иммунологического, лабораторного обследования больных до лечения и в динамике наблюдения, а также данные о проведенном лечении.

Для оценки количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). В исследовании двух и более групп по качественному признаку применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом  $\chi^2$  статистики Пирсона. По данным одновариантной логистической регрессии рассчитывался коэффициент отношения шансов — Odds Ratio (OR) — вероятности развития ОН у больных ЭОП [2, 3].

Биометрический анализ проведен с использованием статистического пакета Statistica 9.0. База данных сформирована средствами MS Access.

### Результаты и их обсуждение

При ретроспективном анализе состояния зрительного нерва у больных ЭОП установлено, что ОН развилась в виде его отека, частичной или полной атрофии на 73 (11,0 %) глазах из 664.

Нами была проведена комплексная оценка различных клинических признаков по частоте их

встречаемости у больных ЭОП с развившейся ОН и без нее (табл. 1).

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что такие клинические признаки, как отек век и конъюнктивы, гиперемия конъюнктивы и ее хемоз, симптом «креста», нарушение подвижности глазного яблока, в частности книзу, кнутри и ее отсутствие, затруднение репозиции глаза встречаются статистически значимо чаще у больных с развившейся ОН.

Степень экзофтальма у больных ЭОП также значима для прогнозирования развития ОН. У больных с ОН средняя степень экзофтальма составляет 22,3(4,4) мм, без развития ОН — 20,5(3,6) мм ( $p=0,0001$ ). Относительно нормы выстояния глазного яблока из орбиты (15 мм) средняя степень экзофтальма у больных с ОН также статистически значимо выше, чем у больных без ОН, и составляет, соответственно, 7,7(4,1) мм против 6,2(3,4) мм ( $p=0,007$ ).

Анализ зрительных функций у больных ЭОП с наличием и отсутствием ОН показал, что среднее значение остроты зрения у больных ЭОП с развившейся ОН было 0,1(0,2), а у больных ЭОП без ОН — 0,9(3,5) ( $p=0,06$ ).

При оценке поля зрения на хроматический свет установлены достоверные различия в средних значениях границ поля зрения у больных ЭОП с ОН и без нее (табл. 2).

При проведении кампиметрии у больных ЭОП для определения вероятности развития ОН статистически значимым является обнаружение сужения периферических границ ( $\chi^2=16,5$ ;  $p=0,00005$ ), изменения размеров слепого пятна — как сужение его границ ( $\chi^2=5,85$ ;  $p=0,02$ ), так и расширение ( $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,006$ ), а также наличие абсолютных скотом — как центральных ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,008$ ), так и периферических ( $\chi^2=5,43$ ;  $p=0,02$ ).

Необходимым для прогнозирования развития ОН у больных ЭОП является проведение такого исследования, как определение порога электрической чувствительности по фосфену. ПЭЧФ у больных ЭОП с ОН составил в среднем 100,9(84,7), что достоверно практически вдвое превышает данный показатель у больных ЭОП без ОН — 58,7(39,1) ( $p=0,00001$ ).

На следующем этапе анализа на основании одноварианционной логистической регрессии была проведена количественная оценка степени связи исследуемых клинических признаков с развитием ОН посредством расчета отношения шансов Odds Ratio — OR (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, у больных ЭОП наличие лагофтальма повышает вероятность развития ОН в 7,85 раза, сужение периферических границ поля зрения по кампиметрии — в 7,06 раза, хемоза конъюнктивы — в 5,34 раза, отсутствие подвиж-

Таблица 1. Частота встречаемости различных клинических признаков у больных ЭОП с развившейся ОН и без нее

Клинический признак		Наличие ОН n (%)	Отсутствие ОН n (%)	$\chi^2$	p
Отек век	есть	65 (12,6)	450 (87,4)	6,2	0,01
	нет	8 (5,4)	141 (94,6)		
Отек конъюнктивы	есть	65 (13,1)	432 (86,9)	8,8	0,003
	нет	8 (4,8)	159 (95,2)		
Гиперемия конъюнктивы	есть	48 (15,5)	261 (84,5)	12,2	0,0005
	нет	25 (7,0)	330 (93,0)		
Хемоз конъюнктивы	есть	20 (33,9)	39 (66,1)	34,7	0,00000
	нет	53 (8,8)	552 (91,2)		
Нарушение подвижности глаза кверху	есть	42 (11,2)	334 (88,8)	0,8	0,98
	нет	31 (10,8)	257 (89,2)		
Нарушение подвижности глаза книзу	есть	24 (20,9)	91 (79,1)	13,9	0,0002
	нет	49 (8,9)	500 (91,1)		
Нарушение подвижности глаза кнаружи	есть	31 (11,4)	242 (88,6)	0,61	0,8
	нет	42 (10,7)	349 (89,3)		
Нарушение подвижности глаза кнутри	есть	22 (19,3)	92 (80,7)	9,7	0,002
	нет	51 (9,3)	499 (90,7)		
Отсутствие подвижности глаза	есть	3 (33,3)	6 (66,7)	4,7	0,03
	нет	70 (10,7)	585 (89,3)		
Лагофтальм	есть	7 (43,8)	9 (56,2)	20,9	0,00000
	нет	53 (9,0)	534 (91,0)		
Ретракция верхнего века	есть	44 (10,7)	368 (89,3)	0,11	0,74
	нет	29 (11,5)	223 (88,5)		
Репозиция глаза	есть	43 (13,0)	287 (87,0)	5,8	0,02
	нет	9 (5,8)	147 (94,2)		
Симптом Грефе	есть	53 (11,3)	415 (88,7)	0,18	0,67
	нет	20 (10,2)	176 (89,8)		
Симптом Штельвага	есть	38 (13,3)	247 (86,7)	2,8	0,09
	нет	35 (9,2)	344 (90,8)		
Симптом Дальримпля: есть	есть	36 (12,1)	262 (87,9)	0,65	0,42
	нет	37 (10,1)	329 (89,9)		
Симптом Розенбаха: есть	есть	16 (12,4)	113 (87,6)	0,32	0,57
	нет	57 (10,7)	478 (89,3)		
Симптом «креста»: есть	есть	22 (16,2)	114 (83,8)	4,7	0,03
	нет	51 (9,7)	477 (90,3)		

Примечание: n — количество глаз;  $\chi^2$  — коэффициент сопряженности; p — уровень значимости различий.

ности глаза — в 4,18 раза, затруднение репозиции глаза — в 4,16 раза, расширение слепого пятна — в 3,51 раза, наличие абсолютной скотомы — в 3,06

Таблица 2. Средние значения M(SD) границ поля зрения на хроматический свет у больных ЭОП с ОН и без нее

Направление границы поля зрения в градусах	Значение границ поля зрения у больных с ОН в градусах, n = 48	Значение границ поля зрения у больных без ОН в градусах, n = 394	p
0	60,8(23,4)	70,2(18,3)	0,00124
45	53,4(13,8)	59,2(6,9)	0,00000
90	43,8(10,4)	44,9(3,9)	0,13793
135	56,5(14,0)	59,8(6,7)	0,00544
180	65,6(22,2)	67,8(17,8)	0,43158
225	63,1(24,3)	65,0 (19,8)	0,53980
270	61,7(9,6)	64,4(4,3)	0,00065
315	57,8(24,1)	67,2(20,1)	0,00285

Примечание: p — уровень значимости различий; n — количество глаз.

раза, отек конъюнктивы — в 2,99 раза, ограничение подвижности глаза кверху — в 2,69 раза, отек век — в 2,54 раза, гиперемия конъюнктивы — в 2,43 раза, ограничение подвижности глаза кнутри — в 2,34 раза, наличие относительной скотомы — в 2,03 раза. Такие характерные для ЭОП клинические признаки, как симптом «креста» (OR=1,99), Штельвага (OR=1,51), Дальримпля (OR=1,22), Розенбаха (OR=1,19), Грефе (OR=1,12) менее значимы для прогнозирования вероятности развития ОН. Слабая вероятность развития ОН также у тех больных, у которых определяется ограничение подвижности глазного яблока кнаружи (OR=1,07) и книзу (OR=1,04), и при наличии ретракции верхнего века (OR=0,92). Степень экзофтальма, по данным одновариантной логистической регрессии, достоверно повышает шансы развития ОН. Так, при увеличении степени экзофтальма на 1 мм вероятность ОН увеличивается на 13 % (OR=1,13).

**Таблица 3.** Количественная оценка факторов риска развития ОН у больных ЭОП по данным одновариантной логистической регрессии

Клинический признак	Odds Ratio (OR)	95 % доверительный интервал
Лагофтальм	7,85	2,81–21,93
Сужение периферических границ поля зрения по кампиметрии	7,06	1,13–44,12
Хемоз	5,34	2,91–9,81
Отсутствие подвижности глаза	4,18	1,02–17,08
Репозиция глаза	4,16	1,73–10,00
Расширение слепого пятна	3,51	1,86–9,06
Наличие абсолютной скотомы	3,06	1,30–7,24
Отек конъюнктивы	2,99	1,70–6,37
Ограничение подвижности глаза кверху	2,69	1,57–4,60
Отек век	2,54	1,19–5,44
Гиперемия конъюнктивы	2,43	1,46–4,04
Ограничение подвижности глаза кнутри	2,34	1,35–4,03
Наличие относительной скотомы	2,03	0,23–17,98
Симптом креста	1,99	1,17–3,36
Симптом Штельвага	1,51	0,93–2,46
Симптом Дальримпля	1,22	0,75–1,99
Симптом Розенбаха	1,19	0,66–2,14
Симптом Грефе	1,12	0,65–1,93
Ограничение подвижности глаза кнаружи	1,07	0,65–1,75
Ограничение подвижности глаза книзу	1,04	0,64–1,70
Наличие ретракции верхнего века	0,92	0,56–1,51

**Заключение.** Таким образом, проведенный анализ показал, что уже на раннем этапе обследования больных ЭОП — при визуальном и пальпаторном осмотре, а также при определении таких функций глаза, как острота зрения, поле зрения на хроматический свет, кампиметрия и ПЭЧФ — с определенной вероятностью можно предположить развитие ОН. Ранее таких исследований у нас в стране и за рубежом не проводилось.

Своевременное выявление этих изменений в начале заболевания позволит снизить риск потери

зрительных функций с помощью медикаментозной терапии. В связи с этим, эндокринолог при обращении к нему больного ЭОП должен обращать внимание на наличие указанных признаков и обязательно назначать консультацию офтальмолога для проверки зрительных функций даже при отсутствии жалоб на их снижение, так как прогрессирующие нарушения зрительных функций часто развиваются незаметно для пациента и приводят к необратимым последствиям. А офтальмолог при обследовании больных ЭОП должен обращать внимание на выраженность приведенных симптомов и, определяя тактику лечения, назначать сосудистые и нейропротекторные препараты для профилактики развития ОН. Совместные усилия эндокринолога и офтальмолога в определении правильной тактики лечения таких больных позволят избежать инвалидизации пациентов и улучшить качество их жизни.

### Выводы

1. Определены ранние клинические признаки вероятности развития ОН у больных ЭОП при Odds Ratio (OR) больше 2,0 — наличие лагофтальма (OR=7,85), хемоза конъюнктивы (OR=5,34), ограничения подвижности глаза (OR=4,18), особенно кверху (OR=2,69) и кнутри (OR=2,34), затруднение репозиции глаза (OR=4,16), отека конъюнктивы (OR=2,99) и век (OR=2,54, а также менее значимые (OR<2,0) — симптом «креста» (OR=1,99), Штельвага (OR=1,51), Дальримпля (OR=1,22), Розенбаха (OR=1,19), Грефе (OR=1,12), степень экзофтальма (OR=1,13), ограничение подвижности глаза кнаружи (OR=1,07) и книзу (OR=1,04), наличие ретракции верхнего века (OR=0,92).

2. Для определения вероятности развития ОН у больных ЭОП на раннем этапе обследования установлена значимость таких функциональных исследований органа зрения, как выявление сужения периферических границ поля зрения (OR=7,06), расширения границ слепого пятна (OR=3,51), обнаружение абсолютных (OR=3,06) и относительных (OR=2,03) скотом по данным кампиметрии, изменение ПЭЧФ (OR=0,92)

### Литература

1. Бровкина А. Ф. Оптическая нейропатия у больных отечным экзофтальмом / А. Ф. Бровкина, Г. А. Гусев, О. Г. Пантелева // РМЖ, Клиническая офтальмология. — 2000. — Т.1, № 2. — С. 41–42.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — Москва : Медиа Сфера, 2002. — 305 с.
3. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — Санкт-Петербург, 2002. — 215 с.
4. Acaroglu G. Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy / G. Acaroglu, T. Simsek, S. Ozalp, A. Mutluay // Jpn. J. Ophthalmol. — 2003. — V.47, № 5. — P. 459–462.
5. Bartalena L. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives / L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci // Endocrine Reviews. — 2000. — V.21, № 2. — P. 168–199.
6. Clinical manifestations and treatment outcome of optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy / G. J. Ben Simon, H. Syed, R. Douglas [et al] // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. — 2006. — V.37, № 4. — P. 284–290.
7. Clinical Features of Dysthyroid Optic Neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Sur-

- vey / J. H. Lazarus, D. McKeag, C. Lane // Br. J. Ophthalmol. — 2006, Oct 31.
8. **Giaconi J. A.** CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy / J. A. Giaconi, M. Kazim, T. Rho, C. Pfaff // Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. 2002. — V.18, № 3. — P. 177–182.
  9. **Korinth M. C.** Follow-up of extended pterional orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy / M. C. Korinth, A. Ince, W. Banghard, J. M. Gilsbach // Acta Neuro- chir (Wien). — 2002. — V.144, № 2. — P. 113–120.
  10. **Lane C. M.** Management of very severe Graves' orbitopathy (Disthyroid optic neuropathy) / C. M. Lane, A. Boschi // In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach. Ed. Wiersinga W. M., Kahaly G. J., Karger. — 2007. — P. 153–159.
  11. **Levy J.** Thyroid ophthalmopathy / J. Levy, R. Sobel, M. Marcus, T. Lifshitz // Minerva Endocrinol. — 2005. — V 30, № 4. — P. 247–265.
  12. **Mirkiewicz-Sieradzka B.** Ophthalmologic aspects of treating optic neuropathy during the course of Graves–Basedow disease / B. Mirkiewicz-Sieradzka, B. Jakubowska // Przegł. Lek. — 2000. — V 57, № 6. — P. 318–320.
  13. **Thyroid-associated ophthalmopathy: a clinical study of 381 cases / H. Sun, Q. Jiao, L. Tan [et al] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. — 2006. — V 45, № 5. — P.400–402.**

Поступила 01.07.2014

### References

1. **Brovkina AF, Gusev GA, Panteleeva OG.** Optic neuropathy in patients with edema exophthalmia. RMZh, Klinicheskaia oftalmologija. 2000;1(2):41–2. Russian.
2. **Rebrova OYu.** Statistic analysis of medical data. Moscow: Media Sfera; 2002. 305 p.
3. **Yunkerov VI, Grigoriev SG.** Mathematic and statistic data analysis of medical research. Saint Petersburg; 2002. 215 p.
4. **Acaroglu G, Simsek T, Ozalp S, Mutluay A.** Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. Jpn. J. Ophthalmol. 2003;47(5):459–62.
5. **Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C.** Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives. Endocrine Reviews. 2000;21(2):168–99.
6. **Ben Simon GJ, Syed H, Douglas R et al.** Clinical manifestations and treatment outcome of optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. 2006;37(4):284–90.
7. **Lazarus JH, McKeag D, Lane C.** Clinical Features of Dysthyroid Optic Neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Survey. Br. J. Ophthalmol. 2006, Oct 31.
8. **Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C.** CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. 2002;18(3):177–82.
9. **Korinth MC, Ince A, Banghard W, Gilsbach JM.** Follow-up of extended pterional orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy. Acta Neuro- chir (Wien). 2002;144(2):113–20.
10. **Lane CM, Boschi A.** Management of very severe Graves' orbitopathy (Disthyroid optic neuropathy). In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach. Ed. Wiersinga WM, Kahaly GJ, Karger. 2007. 153–9.
11. **Levy J, Sobel R, Marcus M, Lifshitz T.** Thyroid ophthalmopathy. Minerva Endocrinol. 2005;30(4):247–65.
12. **Mirkiewicz-Sieradzka B, Jakubowska B.** Ophthalmologic aspects of treating optic neuropathy during the course of Graves–Basedow disease. Przegł. Lek. 2000;57(6):318–20.
13. **Sun H, Jiao Q, Tan L et al.** Thyroid-associated ophthalmopathy: a clinical study of 381 cases. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2006;45(5):400–2.

Received 01.07.2014