

## Обзоры литературы

**Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы)***Е.С. Таскина\*, С.В. Харинцева, В.В. Харинцев, Д.М. Серкин**ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – это прогрессирующее аутоиммунное заболевание, поражающее ретробульбарные мягкие ткани на фоне заболеваний щитовидной железы. Представлена статистическая информация по данному заболеванию. В обзоре рассматриваются как общепринятые, так и альтернативные подходы к диагностике разных стадий ЭОП. Дана подробная клиническая симптоматика, основные классификации определения степени тяжести и активности ЭОП, необходимый перечень физикальных и инструментальных обследований. Описана диагностическая ценность компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, оптической когерентной томографии, Гейдельбергской ретиальной томографии, радиоизотопных исследований, триплексного сканирования магистральных сосудов глаза, метода доплеровского картирования, индоцианин-зеленой ангиографии, а также гистологического исследования биоптатов мягких ретробульбарных тканей при ЭОП. Общепринятые методы диагностики ЭОП имеют свои недостатки. Поэтому в настоящее время перспективным направлением являются иммунологические, биохимические и генетические исследования маркеров активности ЭОП. Особенности данных методов в диагностике ЭОП являются точность, возможность многократного измерения, минимум побочных эффектов, а также относительно низкая стоимость. Отмечена важность дальнейшего изучения ключевых механизмов развития отека, лейкоцитарной инфильтрации с последующим формированием фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при ЭОП, что, возможно, сможет улучшить диагностику в клинически сложных случаях и при начальных стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, глазодвигательные мышцы, ретробульбарная клетчатка, диагностика.

**New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review)***Elizaveta S. Taskina\*, Svetlana V. Charinzeva,**Vladimir V. Charinzev, Dmitriy M. Serkin**Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is a progressive autoimmune disease that affects soft retrobulbar tissues in thyroid gland diseases. The statistical data on this disease are presented. The review presents both generally accepted and alternative approaches to the diagnosis of EOP different stages. Detailed clinical symptoms, main severity and activity score classifications of EOP, the required list of physical and instrumental examinations are given. We described the diagnostic value of computed tomography, magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, Heidelberg Retina Tomography, radioisotope studies, triplex scanning of the major vessels of the eye, the Doppler mapping method, indocyanine-green angiography, as well as the histological examination of soft retrobulbar tissues biopsy in EOP. Generally accepted diagnostic methods of EOP have their disadvantages. Therefore, nowadays the promising direction is immunological, biochemical and genetic studies of EOP activity markers. The peculiarity of these methods in EOP diagnosis is an accuracy, possibility of multiple measurements, few side effects and a relatively low cost. Further studies of key mechanisms of the development of edema, leukocyte infiltration with subsequent formation of fibrosis of extraocular muscles and retrobulbar fiber in EOP is of significance, which may improve diagnostics of clinical complicated cases and initial stages of the disease.

**Key words:** thyroid eye disease, endocrine ophthalmopathy, Graves' ophthalmopathy, extraocular muscles, retrobulbar tissue, diagnostics.

**Проблема эндокринной офтальмопатии**

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – аутоиммунное заболевание орбиты, которое характеризуется прогрессирующим иммуномедиаторным воспалением ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц [1]. Особенностью ЭОП является выраженная

взаимосвязь аутоиммунного поражения структур орбиты с аналогичными заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), аутоиммунный тиреоидит) на фоне нарушенного тиреоидного статуса [1, 2]. При этом в 1,5–18,5% случаев ЭОП возникает на фоне эутиреоидного состояния (эутиреоидная ЭОП) [1, 3]. ЭОП

проходит в своем развитии последовательные стадии от отека и инфильтрации мягких тканей орбиты до развития фиброза [2, 3].

ЭОП в 2–5 раз чаще диагностируется у женщин [2]. Заболевание может возникнуть в любом возрасте. Пики развития приходятся на 40–44 и 60–64 года у женщин, 45–49 и 65–69 лет у мужчин [2]. В подавляющем большинстве случаев ЭОП представлена легкими формами. Клинически значимые симптомы возникают у 20–50% больных, а возможность потери зрения вследствие оптической нейропатии и/или поражения роговицы – у 3–6% [4, 5].

ЭОП характеризуется хроническим рецидивирующим течением с широким спектром клинических симптомов. Наиболее трудны для диагностики ранние стадии болезни со стертыми или слабовыраженными проявлениями заболевания, а также атипичные варианты без нарушения функции щитовидной железы. С учетом вышеизложенного можно говорить о наличии сложностей в своевременной диагностике и подборе адекватного лечения в конкретном клиническом случае. Именно поэтому в публикациях представлены разные показатели эффективности терапии ЭОП [5, 6].

### **Клинические проявления ЭОП**

Обследование пациента начинается с оценки клинических проявлений ЭОП. Изменения часто билатеральные, но иногда они могут быть односторонними и асимметричными. Наиболее частыми жалобами являются сухость и покраснение глаз, светобоязнь, слезотечение, чувство давления и/или боли за глазами и двоение. Примерно у 3–5% пациентов заболевание сопровождается выраженной ретробульбарной болью, изъязвлением роговицы или снижением остроты зрения [4].

Во время осмотра врач-офтальмолог должен оценить симметричность глазных щелей, наличие отека и гиперемии век, измерить степень ретракции и смыкания век, определить объем движения глазных яблок, а также глазные симптомы, характерные для тиреотоксикоза (симптомы Грефе, Кохера, Штельвага, Розенбаха и др.), измерить угол косоглазия по Гиршбергу и степень экзофтальма. Во время биомикроскопии необходимо оценить стабильность слезной пленки, определить наличие инъекции и хемоза конъюнктивы, гиперемии и хемоза слезного мясца, эрозий и язв роговицы, а также измерить глубину передней камеры. Кроме того, в обязательный стандарт обследования пациентов с ЭОП входят визометрия, периметрия, тонометрия и определение цветоощущения (по таблицам Рабкина) [2]. По показаниям проводят оптическую когерентную томографию

(ОСТ) дисков зрительных нервов, пахиметрию и А-скан глазных яблок.

Поражение мягких тканей орбиты развивается вследствие аутоиммунного воспаления с накоплением гликозаминогликанов и формированием рестриктивной миопатии [7]. Из шести глазодвигательных мышц чаще поражаются нижняя, медиальная и верхняя прямые мышцы [8]. Длительное воспаление при ЭОП в дальнейшем приводит к развитию фиброза ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, что выражается в виде ограничения движения глазных яблок и формирования постоянной диплопии [8].

Длительная компрессия увеличенными глазодвигательными мышцами зрительного нерва и сосудов, питающих его, приводит к формированию у 2–3% пациентов оптической нейропатии [9]. Клинически это проявляется как нарушение цветоощущения, снижение остроты зрения и формирование центральных и парацентральных скотом, в редких случаях возникает болезненность при движении глаз [10]. При этом изменения на глазном дне носят неспецифический характер в виде ступенчатости границ и отека диска зрительного нерва [9]. Злокачественный экзофтальм является одним из наиболее тяжелых осложнений ЭОП, который характеризуется лагофтальмом с развитием язв роговиц и возможностью ее перфорации, а также присоединением вторичной инфекции [4, 5, 10]. Однако степень экзофтальма практически не соотносится с развитием оптической нейропатии [9].

В настоящее время выбор тактики лечения зависит от уточнения формы, активности и стадии развития ЭОП. Существует множество классификаций оценки статуса активности и тяжести ЭОП, основанных на балльной системе с учетом клинических симптомов и данных инструментальных исследований (CAS, NOSPECS и др.) [11]. Однако следует заметить, что попытки количественной оценки степени поражения весьма приблизительны [12]. Например, пациенты, имеющие слабовыраженные симптомы, попадают по набору баллов в группу лиц с неактивным процессом, в то время как у них могут присутствовать симптомы, попадающие под балльную оценку продолжающейся активности процесса. Такие пациенты относятся к промежуточной стадии активности, и именно в этой группе возможны риски, связанные с неправильной тактикой лечения [13]. Наиболее трудны для диагностики ранние стадии болезни со стертыми, слабовыраженными или атипичными клиническими проявлениями, которые могут имитировать острый конъюнктивит и/или сухой кератоконъюнктивит [11]. Также возможны варианты подострого течения с самопроизвольным

стиханием воспалительного процесса на фоне коррекции тиреоидного статуса [11]. Более того, с конца 90-х годов прошлого века авторы обратили внимание на наличие особого липогенного варианта отечного экзофтальма, характеризующегося длительным подострым течением, часто толерантным к глюкокортикоидам и наружному облучению орбит, и развитием фиброза мягких орбитальных тканей [14].

У пациентов с ЭОП происходит существенное ухудшение общего качества жизни. Наряду со шкалами, оценивающими общее качество жизни, был создан специальный опросник GO-QOL (GO-Quality-of-Life — качество жизни при офтальмопатии Грейвса), состоящий из двух подшкал. Первая предназначена для оценки зрительных функций (8 вопросов относительно степени ограничения зрительных способностей и/или диплопии), вторая — для оценки внешнего вида (8 вопросов о психологических проблемах, возникающих в связи с изменением внешности) [15]. Предложена следующая градация симптомов в баллах: значительные ограничения соответствуют 1, незначительные — 2, отсутствие ограничения — 3. Полученные в двух подшкалах значения (вопросы 1–8 и 9–16) складываются. В результате в каждой получается по промежуточному баллу от 8 до 24. Окончательный балл рассчитывается по формуле: (промежуточный балл — 8)/16 × 100. Его значение варьирует от 0 до 100, при этом чем он больше, тем лучше состояние пациента. Минимальная клинически значимая разница (МКЗР) по опроснику GO-QOL была получена при обследовании пациентов до и после лечения ЭОП. Исходя из результатов опроса пациентов, изменения более 6 баллов (минимальное хирургическое вмешательство) или более 10 баллов (хирургическая декомпрессия, иммуносупрессия) являются МКЗР по GO-QOL. Опросник GO-QOL является эффективным инструментом оценки динамики изменений зрительной функции и внешнего вида пациентов с ЭОП [15].

### **Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография орбит**

Большинство работ носит описательный характер патологических изменений в орбите при ЭОП и не дает прогноза исхода течения заболевания. В литературе встречается значительное количество работ, посвященных изучению мягкотканного содержимого орбиты у пациентов с ЭОП. По данным компьютерной томографии (КТ) орбит описывают такие изменения мягких тканей, как утолщение и повышение плотности экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки при активной стадии ЭОП [16, 17]. Также в отличие от магнитно-резонансной томографии (МРТ) КТ орбит позволяет определить плот-

ность ткани, что помогает дифференцировать отек ретробульбарных тканей от фиброза [18].

По данным КТ орбит, нижняя прямая мышца чаще вовлекается в воспалительный инфильтративный процесс [16, 17]. При этом морфологические изменения мягких тканей орбиты напрямую коррелируют с клиническими проявлениями ЭОП, такими как экзофтальм, косоглазие, ограничение подвижности глазных яблок и диплопия. Более того, возможно использование рентгенологических маркеров для определения степени тяжести и активности ЭОП [17]. J.Y. Lee и соавт. нашли зависимость между толщиной экстраокулярных мышц по данным КТ орбит и углом косоглазия при ЭОП [19]. Однако многократное применение КТ орбит ограничено из-за высокой лучевой нагрузки на ткани.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит имеет преимущества перед стандартной КТ орбит, к которым относятся быстрота исследования (5–30 мин), получение ультратонких срезов, а также меньший уровень рентгеновского облучения пациента [18]. Более того, МСКТ дает возможность одновременной визуализации костных и мягкотканых структур в трехмерной проекции с созданием объемной реконструкции орбиты, что помогает объективно дифференцировать причину развития экзофтальма и степень активности ЭОП [19].

МРТ применима для изучения мягких тканей и считается достаточно безопасным методом. Некоторые авторы предлагают использовать МРТ орбит для определения активности ЭОП, сопоставляя полученные данные с активностью по CAS (Clinical Activity Score — шкала клинической активности) [21]. Также МРТ орбит является информативной для измерения степени давления глазодвигательных мышц на зрительный нерв и прогнозирования формирования оптической нейропатии при ЭОП [22]. Однако ввиду того что МРТ не измеряет плотность мягких тканей, применение данного метода в диагностике ЭОП ограничено.

### **Оптическая когерентная томография сетчатки и Гейдельбергская ретинальная томография**

Оптическая нейропатия при ЭОП характеризуется неспецифическим повреждением зрительного нерва. Поэтому для диагностики степени истончения нервных волокон зрительного нерва применимы методы оптической когерентной томографии (ОСТ — Optical Coherence Tomography) и Гейдельбергской ретинальной томографии (HRT — Heidelberg Retina Tomography) [23, 24]. ОСТ и HRT имеют свои особенности в измерении параметров диска зрительного

нерва. Так, программа ОСТ автоматически рассчитывает контуры диска зрительного нерва по отношению к склеральному кольцу Эльшнига, а программа HRT отдает эту функцию оператору-офтальмологу, который определяет границы диска зрительного нерва мануально. Поэтому нельзя проводить сравнение полученных данных и следует отдать предпочтение одному из этих методов [25, 26]. Однако, по данным недавно проведенного метаанализа, высокоспектральная ОСТ диска зрительного нерва обладает более высокой информативностью по сравнению с HRT [23].

С.В. Харинцева и соавт. предложили использовать метод высокоспектральной оптической когерентной томографии центральной зоны сетчатки (ОСТ макулы) для измерения толщины слоя нервных волокон и динамического наблюдения течения оптической нейропатии при ЭОП [27]. Новым направлением в диагностике активности ЭОП является изучение толщины собственно сосудистой оболочки при помощи ОСТ макулы. S. Çalışkan и соавт. измеряли толщину хориоидеи у пациентов с разной степенью активности ЭОП. При этом данный показатель был достоверно выше при активной стадии ЭОП [28].

### Радиоизотопные исследования

Для уточнения стадии ЭОП используют сцинтиграфию мечеными радиоизотопами (аналоги соматостатина, антитела к фактору некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ )) [29]. Человеческий соматостатин имеет период полураспада всего 3 мин, поэтому были созданы синтетические аналоги – октреотид, сандостатин и другие, период полураспада которых составляет 2 ч [29]. При внутривенном введении меченый радиоизотоп ( $^{99m}\text{Tc}$  октреотид) определяется на орбитальных соматостатиновых рецепторах через 4 и 24 ч после введения. У пациентов с активной фазой ЭОП отмечается более высокий захват изотопа по сравнению с контрольной группой [30]. Причем степень захвата напрямую коррелирует с активностью по CAS.

Также есть сведения о применении антител к ФНО- $\alpha$ , меченных технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ), в диагностике ЭОП. Метод основан на том, что ФНО- $\alpha$  является провоспалительным цитокином, участвующим в развитии инфильтрации мягких тканей орбиты при ЭОП [31].

### Патогистологические исследования биоптатов

Имеются работы, посвященные патогистологическому исследованию биоптатов экстраокулярных мышц, взятых при восстановительных операциях. При гистологическом исследовании была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, содержащая

в большом количестве гликозаминогликаны, нити коллагена, с участками фиброза и интактными мышечными волокнами [32].

### Нарушение гемодинамики в орбите

Немало исследований посвящено изучению гемодинамических нарушений в магистральных сосудах глаза при прогрессировании ЭОП и развитии оптической нейропатии. Однако полученные данные весьма противоречивы. В.Г. Лиханцева и соавт. проводили триплексное сканирование магистральных сосудов глаза и определили корреляцию между хроническим нарушением перфузии и нестабильностью офтальмотонуса с развитием оптической нейропатии при ЭОП [33]. Также некоторые авторы использовали метод доплеровского картирования для определения скорости кровотока в проксимальном отделе глазной артерии [34]. N. Nik и соавт. исследовали хориоидальный кровоток при помощи индоцианин-зеленой ангиографии у 4 пациентов с тяжелой стадией ЭОП и оптической нейропатией до и после проведения декомпрессии орбиты [35]. Во всех случаях хориоидальный кровоток до проведения декомпрессии орбиты был значительно снижен. Причем нарушение гемодинамики начиналось с сосудов малого калибра, таких как задние короткие цилиарные артерии и хориокапилляры. По мнению авторов, клинически значимыми являются нарушения в кровоснабжении макулярной области, содержащей преимущественно фоторецепторы колбочки, что может объяснять наличие центральных скотом и аномалий цветоощущения у пациентов с ЭОП. Снижение перфузии в задних длинных цилиарных артериях клинически проявляется в виде формирования периферических скотом. При этом после проведения декомпрессии орбиты отмечалась нормализация циркуляции крови в собственно сосудистой оболочке глаза с улучшением зрительных функций [35]. Более того, D. Walasik-Szemplińska и соавт. нашли прямую корреляцию между скоростью кровотока в глазной артерии и степенью активности ЭОП [36].

Однако есть авторы, которые считают полученные данные некорректными, учитывая особенности нормальной и топографической анатомии и отсутствие соответствующих симптомов, характерных для артериальной недостаточности [1]. Некоторые авторы считают, что отек ретробульбарных тканей развивается вследствие компрессионной венозной гиперемии и реверсивного кровотока, что способствует развитию гипоксии орбитальных тканей и сенсорных тканей глаза [37]. Также M.N. Alp и соавт. выявили корреляцию между скоростью кровотока в орбитальных сосудах и мышечным индексом у пациентов с ЭОП [38].

## Биохимические исследования тканей орбиты

Орбитальным фибробластам отведена ключевая роль в синтезе гликозаминогликанов, основная функция которых сводится к связыванию молекул воды с последующим развитием отека в ретробульбарных тканях [7]. Некоторые авторы рассматривают корреляцию между концентрацией гликозаминогликанов в суточной моче и сыворотке крови со степенью активности инфильтративного воспалительного процесса при ЭОП [39].

## Иммунологические исследования

Перспективным направлением в диагностике активности ЭОП являются иммунологические исследования. Антитела к рецепторам тиреотропного гормона стимулируют выработку медиаторов, которые регулируют локальный воспалительный ответ, адипогенез и пролиферацию в мягких тканях орбиты при ЭОП [40]. При этом титр данных антител напрямую коррелирует с активностью ЭОП и снижается после проведения тиреостатического лечения [11]. Также антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в 90 и 50% случаев повышаются при возникновении ЭОП [5].

C.S. Martin и соавт. доказали, что у пациентов с ЭОП с повышенным уровнем иммуноглобулина G4 выше концентрация антител к тиреопероксидазе и рецептору тиреотропного гормона в сыворотке крови [41].

В зарубежной литературе активно обсуждается влияние ростовых факторов на патологическую пролиферацию фибробластов в орбитальных тканях. При ЭОП отмечается высокий уровень экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и его рецепторов [42]. ИФР-1 имеет схожие сигнальные пути с патологическим внеклеточным рецептором тиреотропного гормона и играет важную роль в стимулировании синтеза гиалуроновой кислоты, провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, а также активации адипогенеза в мягких тканях орбиты [42]. Возможно, ИФР-1 влияет на синтез патологического рецептора тиреотропного гормона и регулирует его активность [43].

В недавних исследованиях была показана важная роль тромбоцитарного фактора роста в развитии фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при ЭОП [44, 45]. Тромбоцитарный фактор роста увеличивает продукцию составляющих соединительной ткани (гликозаминогликанов, коллагена и др.), а также является мощным митогеном для клеток мезенхимального происхождения, включая фибробласты, гладкомышечные и глиальные клетки [45]. Отмечена высокая концентрация в мягких

тканях орбиты при активной и неактивной стадиях ЭОП [45, 46]. При этом ВВ-изоформа тромбоцитарного фактора роста является более сильным активирующим фактором для орбитальных фибробластов [46]. Экспериментально было доказано, что ВВ-изоформа тромбоцитарного фактора роста стимулирует пролиферацию, продукцию провоспалительных цитокинов и гиалуроновой кислоты, экспрессию тиреотропного рецептора орбитальными фибробластами, а также ускоряет адипогенез в орбите [46].

Цитокины – это группа эндогенных пептидов с молекулярной массой от 10 000 до 80 000 Да, продуцируемых макрофагами, лимфоцитами и моноцитами [47]. При ЭОП обнаружена гиперэкспрессия многих цитокинов в слезе и сыворотке крови, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  [48]. При активной стадии ЭОП концентрация многих провоспалительных цитокинов в слезе выше в 2–5,3 раза по сравнению с плазмой крови [48].

По данным проведенного метаанализа, ни один из провоспалительных цитокинов не является специфическим для ЭОП [49]. Тем не менее во многих исследованиях определена роль некоторых цитокинов в патогенезе формирования аутоиммунного воспаления в орбите. Так, например, ИЛ-6 увеличивает экспрессию рецептора тиреотропного гормона в орбитальных фибробластах, а также усиливает дифференцировку и выработку специфических аутоантител В-лимфоцитами [50]. При этом концентрация рецепторов ИЛ-6 напрямую коррелирует с активностью ЭОП [51]. В позднюю стадию ЭОП ИЛ-4 вызывает пролиферацию фибробластов и продукцию гиалуроновой кислоты, что способствует фибротизации ретробульбарных тканей [52]. Интерферон- $\gamma$  регулирует локальный воспалительный процесс и ингибирует адипогенез в мягких тканях орбиты [52].

В настоящее время активно изучается роль недавно открытых ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе аутоиммунных заболеваний. ИЛ-17 продуцируется особым классом лимфоцитов – Т-хелперами-17 [53]. Основным эффектом ИЛ-17 является ускорение дифференцировки и пролиферации мезенхимальных клеток [53]. В недавних исследованиях было отмечено раннее увеличение концентрации ИЛ-17, а также провоспалительный и профибротический эффект при ЭОП [53]. При этом концентрация данного цитокина повышена как при активной, так и при неактивной стадии данного заболевания [54].

Немаловажную роль в развитии аутоиммунного воспаления играет ИЛ-23. Результаты исследований показали, что ИЛ-23 играет важную роль в поддержании функциональной активности Т-хелперов-17, так

как рецепторы к нему экспрессируются только на активированных клетках [55, 56].

### Генетические исследования

Под действием факторов риска (курение, стресс, облучение, неблагоприятные факторы внешней среды, интоксикация, инфекции) у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены в виде измененных внеклеточных участков рецептора тиреотропного гормона [57]. Специфические генетические изменения пока не определены, тем не менее наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью у европейцев (носительство гаплотипов HLA-B8, -DR3 и DQA1\*0501) выявлены гены-кандидаты, к которым относятся антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (2q33), молекула межклеточной адгезии 1 (19p13), фактор некроза опухоли (6p21-3), интерферон- $\gamma$  (12q14), рецептор тиреотропного гормона (14q31), полиморфизм PRO12ALA и C1431T гена PPAR $\gamma$  и др. [57–59]. Счита́ем перспективным изучение генетической предрасположенности пациентов к развитию ЭОП.

### Заключение

Таким образом, все общепринятые на сегодняшний момент способы диагностики не в полной мере отвечают критериям информативности. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза формирования аутоиммунного воспаления и фибротизации ретробульбарных тканей при ЭОП. Важно развитие и исследование новых альтернативных подходов в диагностике ЭОП, что, возможно, сможет повысить процент выявления пациентов на более ранних стадиях до развития тяжелых осложнений.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Источником финансирования проведенной поисково-аналитической работы явились личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Список литературы [References]

- Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endokrinnaya oftal'mopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №1. – С. 61–74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):61-74. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201561161-74.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №6. – С. 24–32. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problems of Endocrinology*. 2012; 58(6):24-32. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201258624-32.
- Исмаилова Д.С., Подгорная Н.Н. Поражение роговицы при эндокринной офтальмопатии. // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – №5. – С. 98–103. [Ismailova DS, Podgor-naya NN. Corneal damage in patients with thyroid eye disease. *Annals of ophthalmology*. 2015;131(5):98-103. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2015131598-103.
- Sahli E, Gunduz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(2):94-105. doi: 10.4274/tjo.80688.
- Salvi M, Campi I. Medical treatment of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):779-788. doi: 10.1055/s-0035-1554721.
- Bahn RS. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):773-778. doi: 10.1055/s-0035-1555762.
- Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, et al. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(11):1555-1559. doi: 10.1007/s00417-009-1144-0.
- Lee H, Lee YH, Suh SI, et al. Characterizing intraorbital optic nerve changes on diffusion tensor imaging in thyroid eye disease before dysthyroid optic neuropathy. *J Comput Assist Tomogr*. 2017. doi: 10.1097/RCT.0000000000000680.
- Holds JB, Chang WJ, Durairaj VD, et al. *Orbital inflammatory and infectious disorders: thyroid eye disease*. In: American Academy of Ophthalmology. *Basic and clinical science course: Orbit, eyelids, and lacrimal system*. San-Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2013:47-55.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
- Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Присяник В.И. Клиническая характеристика эндокринной офтальмопатии в Забайкалье. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9. – №1. – С. 168–171. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyaniк VI. Clinical characteristic of Graves' orbitopathy in region Zabaykalye. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2011;9(1):168-171. (In Russ.)]
- Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю. О целесообразности выделения клинической формы липогенного варианта отечного экзофтальма. // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – №2. – С. 28–32. [Brovkina AF, Yatsenko OY. Rationale for distinguishing the lipogenic form of thyroid orbitopath. *Annals of ophthalmology*. 2013;129(2):28-32. (In Russ.)]

15. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(3): 259-264. doi: 10.1007/BF03345275.
16. Dagi LR, Zoumalan CI, Konrad H, et al. Correlation between extraocular muscle size and motility restriction in thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011;27(2):102-110. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181e9a063.
17. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И., и др. Рентгенологическая характеристика эндокринной офтальмопатии в условиях Забайкалья. Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №1. – С. 145–148. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyani VI, et al. X-ray characteristic of Graves orbitopathy in region Zabaykalye. *Kubanskii nauchnyii meditsinskii vestnik.* 2011;(1):145-148. (In Russ.)]
18. Gonçalves ACP, Gebirim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics.* 2012;67(11):1327-1334. doi: 10.6061/clinics/2012(11)18.
19. Lee JY, Bae K, Park KA, et al. Correlation between extraocular muscle size measured by computed tomography and the vertical angle of deviation in thyroid eye disease. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0148167. doi: 10.1371/journal.pone.0148167.
20. Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., и др. Клинико-томографические взаимоотношения при диплопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – Т. 8. – №1. – С. 40–45. [Chepurina AA, Sviridenko NY, Remizov OV, et al. The clinical tomographic interconnection in diplopia of patients with Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology.* 2012;8(1):40-45. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20128140-45.
21. Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, et al. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine J.* 2010;57(10):853-861. doi: 10.1507/endocrj.K10E-156.
22. Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26(4): 385-392. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.07.006.
23. Fallon M, Valero O, Pazos M, Anton A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(4):446-461. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.01.001.
24. Park KA, Kim YD, In Woo K, et al. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dysthyroid orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(8):1617-1624. doi: 10.1007/s00417-016-3335-9.
25. Yang B, Ye C, Yu M, et al. Optic disc imaging with spectral-domain optical coherence tomography: variability and agreement study with Heidelberg retinal tomograph. *Ophthalmology.* 2012;119(9): 1852-1857. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.033.
26. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD008803. doi: 10.1002/14651858.CD008803.pub2.
27. Харинцева С.В., Серебрякова О.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Оптическая когерентная томография в диагностике нейропатии у больных с эндокринной офтальмопатией. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №6. – С. 97–99. [Kharintseva SV, Serebryakova OV, Kharintsev VV, Serkin DM. Optic coherent tomography in optic neuropathy diagnostics in patients with endocrine ophthalmopathy. *Bull Vost Sib Nauchn Sent.* 2011;(6):97-99. (In Russ.)]
28. Caliskan S, Acar M, Gurdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2017;42(3):484-490. doi: 10.1080/02713683.2016.1198488.
29. Aguirre-Balsalobre F, Mengual-Verdú E, Muñoz-Acosta JM, et al. Octreotide scintigraphy in thyroid orbitopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(3):133-139. doi: 10.4321/s0365-66912007000300004.
30. Sun B, Zhang Z, Dong C, et al. (99)Tc(m)-octreotide scintigraphy and serum eye muscle antibodies in evaluation of active thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 2017;31(5):668-676. doi: 10.1038/eye.2017.42.
31. Lopes FP, de Souza SA, Dos Santos Teixeira Pde F, et al. 99mTc-Anti-TNF-alpha scintigraphy: a new perspective within different methods in the diagnostic approach of active Graves ophthalmopathy. *Clin Nucl Med.* 2012;37(11):1097-1101. doi: 10.1097/RLU.0b013e31826c0c16.
32. Жукова О.Д., Нечеснюк С.Ю. Изменение экстраокулярных мышц у больных эндокринной офтальмопатией. // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – №2. – С. 77–79. [Zhukova OD, Nechesnyuk SY. Extraocular muscles involvement in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Annals of ophthalmology.* 2016;132(2):77-79. (In Russ.)]
33. Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Коростелева Е.В., и др. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза в прогрессировании оптической нейропатии и изменении офтальмотонуса при эндокринной офтальмопатии. // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – №4. – С. 32–37. [Likhvantseva VG, Kharlap SI, Korosteleva EV, et al. Contribution of hemodynamic disturbances in magistral vessels to optic neuropathy progression and ocular tension changes in endocrine ophthalmopathy. *Annals of ophthalmology.* 2015;131(4):32-37. (In Russ.)]
34. Киселева Т.Н., Пантелеева О.Г., Шамшинова А.М. Кровоток в сосудах глаза и орбиты у больных эндокринной офтальмопатией. // Вестник офтальмологии. – 2007. – Т. 123. – №1. – С. 33–36. [Kiseleva TN, Panteleeva OG, Shamshinova AM. Ocular and orbital vascular blood flow in patients with endocrine ophthalmopathy. *Annals of ophthalmology.* 2007;123(1):33-36. (In Russ.)]
35. Nik N, Fong A, Derdzakyan M, et al. Changes in choroidal perfusion after orbital decompression surgery for Graves' ophthalmopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(2):183-186. doi: 10.4103/jovr.jovr\_165\_16.
36. Walasik-Szemplinska D, Pauk-Domanska M, Sanocka U, Sudol-Szopinska I. Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason.* 2015;15(63):388-397. doi: 10.15557/JoU.2015.0036.
37. Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, et al. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46(3):341-345. doi: 10.1016/s0021-5155(02)00485-9.

38. Alp MN. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1027-1030. doi: 10.1136/bjo.84.9.1027.
39. Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1071-1077. doi: 10.1210/jc.2014-3566.
40. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142-150. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
41. Martin CS, Sirbu AE, Betivoiu MA, et al. Serum immunoglobulin G4 levels and Graves' disease phenotype. *Endocrine*. 2017;55(2):478-484. doi: 10.1007/s12020-016-1157-5.
42. Zhao P, Deng Y, Gu P, et al. Insulin-like growth factor I promotes the proliferation and adipogenesis of orbital adipose-derived stromal cells in thyroid-associated ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 2013;107:65-73. doi: 10.1016/j.exer.2012.11.014.
43. Minich WB, Dehina N, Welsink T, et al. Autoantibodies to the IGF1 receptor in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):752-760. doi: 10.1210/jc.2012-1771.
44. Nowak M, Marek B, Karpe J, et al. Serum concentration of VEGF and PDGF-AA in patients with active thyroid orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(10):582-586. doi: 10.1055/s-0034-1383579.
45. Lee JY, Yun M, Paik JS, et al. PDGF-BB enhances the proliferation of cells in human orbital fibroblasts by suppressing PDCD4 expression via up-regulation of microRNA-21. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):908-913. doi: 10.1167/iovs.15-18157.
46. Virakul S, Dalm VA, Paridaens D, et al. Platelet-derived growth factor-BB enhances adipogenesis in orbital fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9):5457-5464. doi: 10.1167/iovs.15-17001.
47. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008;18(9):953-958. doi: 10.1089/thy.2007.0405.
48. Харинцев В.В., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., и др. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2016. — №2. — С. 33–40. [Kharintsev VV, Serebryakova OV, Serkin DM, et al. Rol' nekotorykh pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov v techenii endokrinnoy oftal'mopatii. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2016;(2):33-40. (In Russ.)]
49. Wong KH, Rong SS, Chong KK, et al. Genetic associations of interleukin-related genes with Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:16672. doi: 10.1038/srep16672.
50. Gillespie EF, Raychaudhuri N, Papageorgiou KI, et al. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of Akt and NF-kappaB. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7746-7753. doi: 10.1167/iovs.12-9861.
51. Slowik M, Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. *Endocr Res*. 2012;37(2):89-95. doi: 10.3109/07435800.2011.635622.
52. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, et al. Monokine induced by interferon gamma (IFNgamma) (CXCL9) and IFNgamma inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1803-1809. doi: 10.1210/jc.2008-2450.
53. Fang S, Huang Y, Wang S, et al. IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2955-2965. doi: 10.1210/jc.2016-1882.
54. Wei H, Guan M, Qin Y, et al. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. *Endocr J*. 2014;61(11):1087-1092. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0246.
55. Krizova L, Kuchar M, Petrokova H, et al. p19-targeted ABD-derived protein variants inhibit IL-23 binding and exert suppressive control over IL-23-stimulated expansion of primary human IL-17+ T-cells. *Autoimmunity*. 2017;50(2):102-113. doi: 10.1080/08916934.2016.1272598.
56. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87-113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x.
57. Pujol-Borrell R, Gimenez-Barcons M, Marin-Sanchez A, Colobran R. Genetics of Graves' disease: special focus on the role of TSHR gene. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):753-766. doi: 10.1055/s-0035-1559646.
58. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., и др. Значение сочетаний полиморфизмов PRO12ALA И C1431T PPARγ в формировании эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — №2. — С. 38–43. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, et al. Znachenie sochetaniy polimorfizmov PRO12ALA I C1431T PPARγ v formirovanii endokrinnoy oftal'mopatii. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2014;(2):38-43. (In Russ.)]
59. Wong KH, Rong SS, Chong KK, et al. Genetic associations of interleukin-related genes with Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:16672. doi: 10.1038/srep16672.

## Информация об авторах [Authors info]

\*Таскина Елизавета Сергеевна [Elizaveta S. Taskina, MD]; адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а [address: 39a Gorkiy street, 672000 Chita, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>; eLibrary SPIN: 5687-2122; e-mail: taskins@yandex.ru

Харинцева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Charinzeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8899-5465>; eLibrary SPIN: 6788-2110; e-mail: s.v.19.28@mail.ru

Харинцев Владимир Вячеславович [Vladimir V. Charinzev, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4681-585X>; eLibrary SPIN: 6045-2030; e-mail: tevton-aberhard@rambler.ru

Серкин Дмитрий Михайлович, к.м.н. [Dmitriy M. Serkin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6823-9523>; eLibrary SPIN: 4876-3563; e-mail: serkind@yandex.ru

### Как цитировать

Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2017. — Т. 13. — №3. — С. 20–28. doi: 10.14341/ket2017320-28

### To cite this article

Taskina ES, Charinzeva SV, Charinzev VV, Serkin DM. New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review). *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(3):20-28. doi: 10.14341/ket2017320-28

Рукопись получена: 16.10.2017. Одобрена: 04.12.2017. Опубликовано online: 10.12.2017.

Received: 16.10.2017. Accepted: 04.12.2017. Published online: 10.12.2017.