

Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Сирмайс О.С.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Изложены возрастные и клинические особенности течения эндокринной офтальмопатии. Обследование проведено 3031 больному с эндокринной офтальмопатией в возрасте от 3 до 78 лет (средний возраст $44,2 \pm 5,26$ года), из них 24 человека (0,8%) — дети в возрасте от 3 до 17 лет. Комплекс клинико-инструментального обследования соответствовал стандартам EUGOGO. Обследование эндокринолога подтвердило диффузный токсический зоб у 19 человек, аутоиммунный тиреоидит — у 4 детей, в 1 случае — рак щитовидной железы. В клинической картине у детей ни в одном случае не было тяжелого поражения роговицы и повышения внутриглазного давления. Активная стадия эндокринной офтальмопатии была выявлена у 6 детей, все больные находились в пубертатном периоде. Ни в одном наблюдении не отмечены миогенный вариант эндокринной офтальмопатии и синдром вершины орбиты. Возраст детей с эндокринной офтальмопатией в среднем составил $12,7 \pm 3,28$ года. Чаще всего эндокринной офтальмопатии предшествовал диффузный токсический зоб. Клиническая картина данного заболевания у детей не отличалась от взрослых. Частота активной стадии эндокринной офтальмопатии не различалась среди взрослых и детей. У 11 из 12 детей выявлены симптомы оптической нейропатии. Смешанный вариант течения эндокринной офтальмопатии встретился у 17 больных.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия; диффузный токсический зоб; глазные симптомы; подростки, дети

Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Sirmays O.S.

CLINICAL FEATURES OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY IN CHILDREN

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

This paper reports the frequency and prevalence of thyroid associated ophthalmopathy in children. 3031 patients with thyroid associated ophthalmopathy at the age from 3 to 78 years (mean - $44,2 \pm 5,26$), 0.8 % (24 people) of which were children at the age from 3 to 17 years. Complex conducted clinical and instrumental examination performed in accordance with EUGOGO. The children's endocrinologist examination confirmed the diagnosis among children: often at diffuse toxic goiter - 19 people, autoimmune thyroiditis - 4 children, in one case - thyroid cancer. Unlike adult contingent, in no cases we observed severe cornea affection and IOP increasing. Active stage of thyroid associated ophthalmopathy was revealed in a quarter of children (6 patients). All patients with active stage thyroid associated ophthalmopathy were in puberty. In no cases we observed myogenic type of TAO and orbit apex syndrome.

Children's age mean $12,7 \pm 3,28$ years. Most often thyroid associated ophthalmopathy preceded by diffuse toxic goiter. The clinical symptoms of thyroid associated ophthalmopathy in children did not differ from adults. Clinical symptoms of thyroid associated ophthalmopathy did not differ among adults and children. In 11 from 12 children symptoms of the optic neuropathy were identified. In 17 children the mixed type of thyroid associated ophthalmopathy were diagnosed.

Key words: thyroid associated ophthalmopathy; diffuse toxic goiter; eye symptoms; teenagers; children

Введение. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — самостоятельное прогрессирующее аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением жировой клетчатки орбиты и глазодвигательных мышц, а также слезной железы, вторичным вовлечением глаза (развитие оптической нейропатии, поражение роговицы и повышения внутриглазного давления). ЭОП — самое распространенное экстраклеточное проявление нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), ее диагностируют как при диффузно-токсическом зобе (ДТЗ), так и при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). При клиническом обследовании примерно у трети пациентов ЭОП может встречаться

изолированно, без нарушения функций ЩЖ, при так называемой эутиреоидной болезни Грейвса. Ежегодно в медицинские учреждения обращаются более 1,5 млн. взрослых и 650 тыс. детей с различными заболеваниями щитовидной железы. Причиной 65% случаев заболеваний щитовидной железы у взрослых и 95% у детей является недостаточное поступление йода с питанием [1]. Основную группу риска развития йододефицитных заболеваний составляют беременные, кормящие женщины и дети в возрасте до 3 лет [1]. В возрастной динамике отмечены два пика заболеваемости ЭОП: в 40—44 года и в 60—64 года у женщин, в 45—49 лет и в 65—69 лет

Для корреспонденции: Пантелеева Ольга Геннадьевна, olgpanteleeva@yandex.ru

Correspondence to: Panteleeva Olga Gennadiyevna, olgpanteleeva@yandex.ru



Рис. 1. Больная ЭОП, 11 лет. В анамнезе — диффузный токсический зоб.

у мужчин [2]. Однако в последние десятилетия отмечено «омоложение» ЭОП.

Офтальмологам следует помнить, что заболевания ЩЖ занимают ведущее место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков в РФ, подавляющее большинство обращений к детским эндокринологам приходится на долю диффузного зоба, связанного с йодным дефицитом, который имеется практически на всей территории РФ [3, 4]. Основное место в современной клинической структуре гипотиреоза у детей занимает врожденный гипотиреоз (59,8%) — заболевание ЩЖ, встречающееся с частотой 1 случай на 4000—5000 новорожденных. У девочек заболевание выявляется в 2—2,5 раза чаще, чем у мальчиков [5].

Целью нашего исследования явилось изучение возрастных и клинических особенностей течения ЭОП.

Материал и методы. В исследование были включены больные, которые обратились в ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в 2003—2012 гг. с диагнозом ЭОП в возрасте от 3 до 78 лет (средний возраст — $44,2 \pm 5,26$ года). Больным проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения, биомикроскопию переднего отрезка глаза, тонометрию по Маклакову (с 10-летнего возраста), офтальмоскопию. При обследовании орбитального статуса обращали внимание на состояние периорбитальных тканей, переднего отрезка глаза, положение каждого глаза и объем его движений в орбите по методу Гиршберга, степень высто-



Рис. 2. Больной ЭОП, 14 лет. Отеки периорбитальных тканей, гиперемия кожи век, гиперемия конъюнктивы, отсутствие подвижности левого глаза вверх, симптом Ротшильда — отсутствие роста ресниц и бровей. По классификации CAS — активная стадия ЭОП.

яния глаз (экзофтальмометрия), определяли ширину глазной щели, ретракцию, репозицию глаза, степень несмыкания глазной щели, симптом Грефе, Мебиуса и др. Кроме того, проводили компьютерную периметрию и исследование цветового зрения по таблицам (с 10-летнего возраста), компьютерную томографию (КТ) орбит по стандартной методике, с пошаговым срезом не более 2 мм, и определяли плотность ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц (в единицах Хаунсфилда, HU), размер поперечника каждой экстраокулярной мышцы (в мм). Тяжесть течения ЭОП определяли по классификации Американской Тиреоидной ассоциации «NOSPECS» (1997 г.). Оценку активности ЭОП производили по шкале клинической активности — Clinical Activity Score (CAS) (Mourits M. P., 1989, 1997). ЭОП считали активной при наличии 3 и более баллов, каждая орбита оценивалась отдельно.

Все больные представляли заключение эндокринолога. Обследование эндокринолога включало пальпацию ЩЖ, УЗИ ЩЖ и исследование свободных T_4 , T_3 , ТТГ, антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ).

Результаты и обсуждение. За 10 лет в ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России проведено амбулаторное обследование 3031 больного ЭОП, из них детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — $12,7 \pm 3,28$ года) было 24 человека: 12 — в возрасте от 3 до 9 лет и 12 — от 10 до 17 лет. Соотношение взрослого и детского контингента составило 1:0,008. Во всех случаях дети с клиническим признаками ЭОП направлены в Институт врачом-эндокринологом.

Комплекс проведенного клинико-инструментального обследования соответствовал стандартам EUGOGO (EUGOGO — Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии), в обследование эндокринолога включены определение уровня ТТГ, свободных T_4 и T_3 , определение антител к рецептору ТТГ как маркера активности ЭОП.

Обследование эндокринолога подтвердило диагноз ДТЗ у 2476 (82,3%) больных, аутоиммунный тиреозит у 411 (13,7%) человек, узловой зоб выявлен у 78 (2,6%) больных, рак ЩЖ — у 8 (0,3%) больных и эутиреоидная болезнь Грейвса встретилась у 34 (1,1%) пациентов. Несмотря на то, что тиреотоксикоз является редким симптомом в детском возрасте [6—8], среди детей, поступивших в Институт, мы наблю-



Рис. 3. Больная ЭОП, 10 лет. Ретракция век справа. По классификации CAS — неактивная стадия ЭОП.

дали аналогичное распределение по нозологическим формам заболеваний ЩЖ: чаще всего при ДТЗ — 19 человек (рис. 1), аутоиммунный тиреозит — 4 ребенка, в 1 случае — рак ЩЖ, что согласуется с данными литературы [8, 9]. Из анамнеза установлено, что у матерей 3 детей имелся ДТЗ.

Клинические симптомы поражения мягких тканей орбиты у детей не отличались от взрослых и включали отеки периорбитальных тканей, ограничение подвижности (рис. 2) и ретракцию верхнего века, экзофтальм (рис. 3), несмыкание глазной щели (рис. 4), кератопатию, затруднение репозиции, ослабление конвергенции и др. разной степени выраженности. Как у детей (1 больной), так и у взрослых (3 больных) мы наблюдали такие редкие симптомы как симптом Ротшильда (Rothschild) — отсутствие роста брови в наружной трети дополнялось отсутствием роста ресниц (см. рис. 2). Одновременно следует отметить, что в отличие от взрослого контингента, ни в одном случае среди детей мы не наблюдали тяжелого поражения роговицы, повышение ВГД.

Исходя из понимания цикличности воспалительного процесса, важно при ЭОП разделять понятия тяжести и активности. Тяжесть — совокупный показатель функциональных расстройств и косметических дефектов, определяемых во всех фазах естественного течения заболевания. Активность — показатель амплитуды воспалительного процесса в орбите. При активной стадии происходит манифестация или утяжеление ЭОП и у больного происходит прогрессивное ухудшение уже имеющихся симптомов ЭОП. Неактивная ЭОП характеризуется стабилизацией процесса, несмотря на то, что пациент может предъявлять жалобы (например, на диплопию, асимметрию положения глаз и др.). Однако с точки зрения практикующего врача для решения вопроса о сроках, методах лечения важно определить степень активности ЭОП. В связи с этим, с 1989 года для определения активности ЭОП используется шкала клинической активности (Clinical Activity Score — CAS), основанная на классических признаках воспаления — боль, покраснение, отек, нарушение функции. Степень активности определяют по 7 основным параметрам и 3 дополнительным (которые оценивают в процессе динамического наблюдения в период между 1-м и 3-м месяцами наблюдения). К основным параметрам относят:

- спонтанную боль в орбите;
- боль при движениях глаз;
- отек век;
- покраснение век;



Рис. 4. Больная ЭОП, 11 лет. Несмыкание глазной щели.

- инъекцию конъюнктивы;
- хемоз;
- покраснение слезного мясца и полулунной складки.

К дополнительным (изменения за последние 3 месяца) параметрам относят:

- увеличение экзофтальма на 2 мм и более;
- снижение остроты зрения на 0,1 или более;
- уменьшение подвижности глаз в любом направлении на 5° и более.

Об активности ЭОП можно говорить, если суммарный балл при оценке статуса каждого глаза в отдельности по данной шкале составляет от 3 баллов и выше [10].

По мнению некоторых авторов, ЭОП у детей чаще всего протекает нетяжело, имея неактивную форму [6, 11—13]. В нашем исследовании на основании клинической картины активная стадия ЭОП выявлена в четверти наблюдений как у детей (6 больных), так и взрослых (798 больных). Все больные дети с активной стадией ЭОП находились в пубертатном периоде.

Одним из важнейших симптомов ЭОП, приводящих к слепоте больного, является оптическая нейропатия. Учитывая, что ОН может протекать при высокой остроте зрения и неизменном ДЗН [14, 15], для своевременного ее выявления необходимо в протокол обследования обязательно включать компьютерную периметрию и исследование цветового зрения. Существующие возрастные ограничения проведения компьютерной периметрии и исследования цветового зрения у детей не позволили оценить наличие оптической нейропатии в половине случаев. Но у 11 из 12 детей в возрасте старше 10 лет выявлены симптомы, позволяющие расценить их как развитие оптической нейропатии. Одновременно следует отметить, что у всех детей зафиксированы высокие зрительные функции. При офтальмоскопии у 10 детей был отмечен несколько увеличенный калибр вен и у 1 ребенка — признаки начального отека ДЗН.

Важным методом визуализации содержимого орбиты является КТ орбит, которую считают «золотым стандартом» диагностики ЭОП. Дополнительные сведения о плотности мягких тканей орбиты и особенностях их изменения, полученные при анализе данных КТ орбит, позволяют уточнить тактику ведения и лечения больных. Важным этапом КТ-исследования является не только определение плотности или степени отека глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки, но и наличие синдрома вершины орбиты (или «орех»-синдрома), который позволяет предположить наличие оптической нейропатии. Среди взрослых больных преобладал смешанный вариант течения ЭОП, когда имеет

место изменение КТ-характеристик ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц (ЭОМ), который был у 2784 (92,6%) человек, наиболее редкий — липогенный вариант, увеличение плотности и объема орбитальной клетчатки без изменения размеров и плотности ЭОМ — наблюдали у 48 (1,6%) пациентов, «Ареж»-синдром зафиксирован у 694 (23,1%) взрослых больных. Среди больных детей наиболее часто встречался смешанный вариант ЭОП (17 больных). Ни в одном наблюдении у детей не отмечены миогенный вариант ЭОП (увеличение объема и снижение плотности ЭОМ без изменения объема и плотности орбитальной клетчатки) и синдром вершины орбиты.

Заключение

По данным обращаемости, соотношение взрослого и детского контингента с ЭОП составило 1:0,008. Возраст детей варьировал от 3 до 17 лет (в среднем, $12,7 \pm 3,28$ года). Чаше всего ЭОП предшествовал ДТЗ — 19 человек, а так же аутоиммунный тиреоидит — 4 ребенка, в одном наблюдении — рак ЩЖ. Клиническая картина ЭОП у детей не отличалась от взрослых, вместе с тем ни в одном случае мы не наблюдали тяжелого поражения роговицы или повышения ВГД. Частота активной стадии ЭОП (по обращаемости) практически не различалась среди взрослых и детей и составила четверть случаев, однако все случаи активной ЭОП наблюдали у детей в пубертатном периоде. У 11 из 12 детей, которым удалось провести компьютерную периметрию и исследование цветового зрения, выявлены симптомы, свидетельствующие о наличии оптической нейропатии. Среди детей с ЭОП смешанный вариант ЭОП встретился у 17 больных и ни в одном наблюдении не отмечены миогенный вариант ЭОП и синдром вершины орбиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России: Национальный доклад / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Шатнюк Л.Н. и др. М.: 2006.
2. Perros P., Crombie A.L., Matthews J.N., Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993; 38: 367—72.
3. Kendall-Taylor P., Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid*. 1998; 8: 427—8.
4. Касаткина Э. П., Петрова Л. М., Пермяков С. В. и др. Йодное обеспечение детского населения на юге Центрально-черноземного региона России. *Проблемы эндокринологии*. 1999; 45(1): 29—34.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Пабблишинг; 2006.
6. Gogakos A.I., Boboridis K., Krassas G.E. Pediatric aspects in Grave's orbitopathy. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2010; Suppl. 2: 234—44.
7. Yalçin H., Akçora V., Balci A. Grave's disease with exophthalmia in a two-year old child. *Mol. Imag. Radionucl. Ther.* 2011; 20(3): 111—3.
8. Weetman A.P. Grave's disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1236—48.
9. Nabhan Z.M., Kreher N.C., Eugster E.A. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J. Pediatr.* 2005; 146: 533—6.
10. Clinical assessment of patients with Grave's orbitopathy: the European Group on Grave's Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Group*

- on Grave's Orbitopathy (EUGOGO). *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155(3): 387—9.
11. Krassas G.E. Childhood Grave's disease and its ophthalmic complications: some sensitive issues. *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31(6): 582.
12. Wiersinga W.M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2004; 1(Suppl. 3): 513—7.
13. Krassas G.E., Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Grave's disease — clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 2006; 19: 1193—206.
14. Бровкина А.Ф., Гусев Г.А., Пантелеева О.Г. Оптическая нейропатия у больных отечным экзофтальмом. *Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2000; 1(2): 41—2.
15. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.

REFERENCES

1. Iodine Deficiency — Health and Infant Development Threatening Situation in Russia: National Report [Deficit joda — ugroza zdorov'ju i razvitiju detej Rossii: Nacional'nyj doklad]. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Abdukhabirova F.M., Shatnyuk L.N. et al. Moscow; 2006. (in Russian)
2. Perros P., Crombie A.L., Matthews J.N., Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993; 38: 367—72.
3. Kendall-Taylor P., Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid*. 1998; 8: 427—8.
4. Kasatkina E.P., Petrova L.M., Permyakov S.V. et al. Iodine ensuring in child population in the south of the Central Black Earth region of Russia. *Problemy endocrinologii*. 1999; 45(1): 29—34. (in Russian)
5. Dedov I.L., Peterkova V.A. Guidelines for Pediatric Endocrinology. [Rukovodstvo po detskoj jebdokrinologii]. Moscow: Universum Publishing; 2006. (in Russian)
6. Gogakos A.I., Boboridis K., Krassas G.E. Pediatric aspects in Grave's orbitopathy. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2010; Suppl. 2: 234—44.
7. Yalçin H., Akçora V., Balci A. Grave's disease with exophthalmia in a two-year old child. *Mol. Imag. Radionucl. Ther.* 2011; 20(3): 111—3.
8. Weetman A.P. Grave's disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1236—48.
9. Nabhan Z.M., Kreher N.C., Eugster E.A. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J. Pediatr.* 2005; 146: 533—6.
10. Clinical assessment of patients with Grave's orbitopathy: the European Group on Grave's Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO)*. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155(3): 387—9.
11. Krassas G.E. Childhood Grave's disease and its ophthalmic complications: some sensitive issues. *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31(6): 582.
12. Wiersinga W.M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2004; 1(Suppl. 3): 513—7.
13. Krassas G.E., Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Grave's disease — clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 2006; 19: 1193—206.
14. Brovkina A.F., Gusev G.A., Panteleeva O.G. Optic neuropathy in patients with edematous exophthalm. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2000; 1(2): 41—2. (in Russian)
15. Panteleeva O.G. The Modern Concept of the Visual Functions Development Mechanism in Endocrine Ophthalmopathy. [Sovremennaja koncepcija mehanizma razvitiya narushenij zritel'nyh funkcij pri jendokrinnoj oftal'mopatii]. Moscow; 2007. (in Russian)

Поступила 12.05.14
Received 12.05.14