

ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

А.Б. Далматова, Е.Н. Гринева

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

А.Б. Далматова — врач отделения эндокринологии ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Института эндокринологии;

Е.Н. Гринева — доктор мед. наук, директор Института эндокринологии ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова

Инфильтративная офтальмопатия — наиболее частое экстращитовидное проявление аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В 3–5% случаев она имеет тяжелое течение и требует назначения специальной терапии. Существование большого количества способов лечения офтальмопатии и появление новых свидетельствуют об отсутствии достаточно эффективного метода ее лечения. В настоящем обзоре предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные. Также в обзоре представлены рекомендации консенсуса European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) по лечению офтальмопатии.

Ключевые слова: инфильтративная офтальмопатия, эндокринная офтальмопатия, лечение.

Treatment of Graves' ophthalmopathy

A.B. Dalmatova, E.N. Grineva

Federal Centre of heart, blood and endocrinology, Sankt-Petersburg

Graves' ophthalmopathy is one of most frequent extrathyroid manifestation of autoimmune thyroid diseases. In 3–5% cases it has severe progress and requires specific therapy. There are many methods of treatment and it's getting more and more, but that demonstrate no sufficient effectiveness. In this review was made an essay to systematize current data. Also guidelines of consensus EUGOGO for treatment of opthalmopathy is represented here.

Key words: infiltrative ophthalmopathy, endocrine ophthalmopathy, treatment.

Введение

Инфильтративная офтальмопатия (эндокринная офтальмопатия, аутоиммунная офтальмопатия, орбитопатия) — аутоиммунное органоспецифическое заболевание, характеризующееся набуханием и увеличением экстраокулярных мышц, ретробульбарной жировой и соединительной ткани, которое приводит к экзофтальму, периорбитальному отеку и венозному застою. Инфильтративная офтальмопатия (ИО) является наиболее распространенным экстращитовидным проявлением аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), она встречается у 50% пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и значительно реже у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) [7].

В 1786 г. С. Perry (1755–1822), а затем, в XIX веке, R. Graves (1795–1853) и Karl von Basedow (1799–1854) дали описание изменениям глаз, связанным с патологией ЩЖ, которые сегодня называют офтальмопатией (орбитопатией) Грейвса. Однако значительно раньше, в период между 1000 и 1100 гг. н. э., великий персидский врач и философ Авиценна описал увеличение шеи у больных с повышенным

аппетитом. Он также выявил связь между выпячиванием глазных яблок и увеличением шеи, изложив ее в своем Каноне медицины [34].

Клинические проявления инфильтративной офтальмопатии

Клинические проявления ИО варьируют от минимально выраженных до тяжелых, приводящих к инвалидизации пациента и угрожающих потерей зрения [7].

Течение и исход инфильтративной офтальмопатии

У большинства пациентов с БГ ИО обычно развивается на фоне тиреотоксикоза, носит умеренный характер и исчезает спонтанно, при нормализации функции ЩЖ. В некоторых случаях симптомы ИО предшествуют нарушениям функции ЩЖ или развиваются при возникновении эутиреоза или гипотиреоза. По результатам эпидемиологического исследования G. Bartley и соавт. (1994) [11] среди 120 пациентов с ИО в 90% случаев определяли тиреотоксикоз, у 0,8% — гипотиреоз, у 3,3% — АИТ, у 5,8% — на-

Для корреспонденции: Далматова А.Б. — 198096 Санкт-Петербург, пр. Стачек, д. 59, кв. 80.

рушения функции ЩЖ и повышения титра микросомальных антител не выявлялось.

Течение ИО (тяжесть симптомов и устойчивость их к лечению) в определенной степени зависит от функции ЩЖ. Так, хорошо известно, что пациенты с плохо контролируемой в процессе лечения функцией ЩЖ (как гипертиреозом, так и гипотиреозом, в том числе и субклиническим) значительно чаще имеют тяжелое течение ИО, чем пациенты с эутиреозом [39, 41].

Значительное влияние на течение ИО оказывает курение. Результаты наблюдательных клинических исследований убедительно показали, что у курящих пациентов ИО протекает значительно тяжелее, чем у некурящих [8, 37, 45]. Также курящие пациенты хуже отвечают на лечение ИО. По данным L. Bartalena и соавт. [50], у курящих пациентов ответ на иммуносупрессивную терапию ИО был ниже, а частота рецидивов ИО выше, чем у некурящих.

Вид антигипертиреозидной терапии (тиамазол или пропилтиоурацил), режим приема лекарственных препаратов, а также объем оперативного вмешательства на ЩЖ (субтотальная или тотальная тиреоидэктомия) не оказывали существенного влияния на течение и исход ИО и не предупреждали ее появления [5, 16, 30, 39].

Лечение инфилтративной офтальмопатии

Выбор тактики ведения пациента зависит от тяжести и активности ИО, а также наличия сопутствующей патологии [7, 10]. У большинства больных ИО имеет легкую степень и не требует специального лечения, так как проходит самостоятельно по достижении эутиреоидного состояния. Лечение требует угрожающая зрению, а также умеренная и тяжелая ИО [10].

Лечение ИО может быть консервативным или оперативным

Консервативное лечение эффективно только в активную стадию ИО, при неактивной стадии в случае развития тяжелых остаточных явлений показано хирургическое лечение [7, 10]. Активность офтальмопатии принято оценивать по шкале клинической активности (CAS), рекомендованной EUGOGO в 2007 г. [33].

Консервативное лечение ИО направлено на модификацию иммуновоспалительного процесса в мягких тканях орбит. Основные препараты для лечения ИО относятся к группе иммуносупрессантов. В качестве основных методов иммуносупрессивной терапии используют глюкокортикоиды (ГК), облучение орбит или их комбинацию, в ка-

честве дополнительных – аналоги соматостатина, циклоспорин, цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн), антицитокнины, моноклональные антитела, колхицин [7, 38].

Глюкокортикоиды в лечении инфилтративной офтальмопатии используются с 60-х годов XX века и на сегодняшний день остаются наиболее эффективным и доступным методом [7, 9, 10, 26, 35]. ГК способствуют снижению сосудистой проницаемости, стабилизации лизосомальных мембран, уменьшению вазодилатации, экссудации, накопления в тканях лейкоцитов, как нейтрофилов, так и моноцитов, нарушению дифференцировке моноцитов в макрофаги, а также подавляют синтез и секрецию гликозаминогликанов фибробластами орбиты. Основное действие ГК оказывают на мягкие ткани орбиты и оптическую нейропатию, тогда как уменьшение степени проптоза и выраженности дисфункции экстраокулярных мышц происходит незначительно [7, 9, 18, 22, 28]. В литературе описано 3 пути введения ГК: местный (субконъюнктивально или ретробульбарно), пероральный и внутривенный. С. Marcocci и L. Bartalena в 1987 г. [29] провели исследование, подтверждающее более высокую эффективность системной глюкокортикоидной терапии по сравнению с местным введением ГК. В 2000 г. L. Bartalena и соавт. [7] сравнили эффективность системной (пероральной) терапии ГК и местного введения и вновь показали более высокую эффективность системной терапии (60% положительных ответов при пероральном приеме против 40% при местном применении ГК). Таким образом, местное введение ГК для лечения ИО не рекомендуется и в настоящее время практически не используется.

Начальная доза пероральных ГК, по данным разных авторов [7, 18, 22, 26, 28], составляет от 60 до 100 мг/сут. По достижении клинического эффекта дозу препарата медленно, в течение нескольких месяцев, уменьшают и отменяют.

Анализ данных открытых рандомизированных исследований свидетельствует, что пероральный прием ГК недостаточно эффективен. Успешное лечение наблюдается лишь в 33–63% случаев активной ИО [9, 18, 22, 28]. Именно поэтому в течение последних 15 лет для лечения тяжелой активной инфилтративной офтальмопатии стали использовать внутривенное введение ГК в виде пульс-терапии метилпреднизолона ацетатом. Первые исследования пульс-терапии метилпреднизолоном были опубликованы в 1987 г. Y. Nagayama и соавт. [35]. В дальнейшем результаты исследований эффективности и безопасности такой терапии опубликовали P. Kendall-Taylor (1988), P. Dandona (1989), J. Guy (1989), Y. Hiromatsu (1993) [23, 13, 14, 16].

Таблица 1. Схемы пульс-терапии метилпреднизолоном, по данным различных авторов, и их влияние на показатели активности и тяжести офтальмопатии

Авторы	n	Схема терапии	Мягкие ткани, абс. (%)	Диплопия, абс. (%)	Острота зрения, абс. (%)	Кератит, абс. (%)	Проптоз, абс. (%)	Диаметр, мышц абс. (%)
Kendall-Taylor, 1988	11	2 · 0,5 г МП (Д1 и Д3), затем Пр 40 мг <i>per os</i> 1 мес	9/10 (90)	3/5 (60)	10/11 (90)	—	3/11 (25)	8/9 (89)
Nagayama Y., Izumi M., 1987	5	3 · 1 г МП (Д1–Д3) 3–7 нед*	3/5 (60)	3/5 (60)	—	1/1 (100)	3/5 (60)	2/3 (66)
Guy J., Fagien S., 1989	5	3 · 1 г МП (Д1–Д3), затем 80–120 мг <i>per os</i> 6 мес*	—	—	5/5 (100)	—	—	—
Koshiyama H., Toshiyuki K., 1994	15	3 · 1 г МП (Д1–Д3) 3–5 нед, затем 20–30 мг Пр 1 мес	9/15 (57)	9/14 (65)	1/2 (50)	4/4 (100)	10/15 (63)	14/15 (88)
Mori S., Yoshikawa N., 1995	9	3 · 1 г МП (Д1–Д3) и (Д7–Д9), затем 40 мг Пр <i>per os</i> 1 мес	2/6 (33)	1/4 (25)	—	2/4 (50)	7/8 (87,5)	3/4 (75)
Mateija G., Verges B., 1998	8	12,5 мг/кг/мес 3–6 мес**, между Пр 0,5 мг/кг/сут <i>per os</i>	6/6 (100)	6/6 (100)	2/3 (63)	3/3 (100)	7/8 (87,5)	7/7 (100)

Примечание. Дробью указано, у скольких пациентов терапия была эффективна. МП – метилпреднизолон, Пр – преднизолон. * – 3 пациента одновременно получали рентгенотерапию. ** – введение 1 раз в 1 мес, медленная инфузия в течение 10 ч.

Большинство названных выше авторов использовали метилпреднизолона ацетат в дозе 0,5–1,0 г/сут с различными интервалами введения (табл. 1). Кумулятивная доза стероидов в различных исследованиях варьировала от 1 до 21 г [13, 14, 16, 23]. Так же как и при пероральном приеме, положительная динамика наблюдалась со стороны мягких тканей орбит, регрессии оптической нейропатии, тогда как эффект на проптоз и функцию экстраокулярных мышц был менее выраженным [13, 14, 16, 23, 35]. Что касается побочных эффектов, то, по данным С. Marcocci, L. Bartalena (2001), G.J. Kahaly (2005), они развиваются у меньшего числа пациентов, получающих внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном по сравнению с пероральной.

Отечественный опыт применения глюкокортикоидной терапии, как местной, так и системной, насчитывает более 30 лет. В 1970 г. А.Ф. Бровкиной опубликованы данные о применении дексаметазона для лечения отечного экзофтальма. В 1986 г. в эндокринном отделении 1-го Ленинградского мединститута им. акад. И.П. Павлова пациентке 60 лет с БГ с прогрессированием тяжелой ИО (изъязвлениями роговицы, оптической нейропатией, выраженным экзофтальмом) и угрозой потери зрения была начата терапия преднизолоном в дозе 150 мг/сут. Уже через 1 нед на фоне терапии отмечалась значительная по-

ложительная динамика: уменьшение отека век, хемотаза, увеличение остроты зрения [2].

Пульс-терапия ГК для лечения тяжелой ИО применяют не только эндокринологи, но и офтальмологи. Так, в 2004 г. А.Ф. Бровкина для лечения тяжелого экзофтальма предложила следующую схему пульс-терапии метилпреднизолоном: в течение первых трех дней ежедневно внутривенно капельно вводить 1000 мг; на 10, 17, 24-й день – по 500 мг; на 4-й, 5-й и 6-й неделях – 250 мг один раз в неделю; на 7-й, 8-й и 9-й (10-й) неделях – по 125 мг 1 раз в неделю. Причем автор подчеркивает, что предложенная схема используется ими в течение 16 лет [1]. В 2006 г. в Москве на сателлитном симпозиуме “Новые диагностические технологии и тенденции в лечении эндокринной офтальмопатии” С.В. Саакян и соавт. представили результаты исследования по оценке эффективности медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии различными препаратами в монорежимах и их комбинаций. Авторы показали, что на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения больных с эндокринной офтальмопатией в стадии субкомпенсации и декомпенсации является пульс-терапия в сочетании с дистанционной гамма-терапией. Стероидорезистентные формы следует лечить пульс-терапией в сочетании с циклофосфамидом.

Несмотря на то что внутривенное введение ГК сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов, при данной терапии имеет место небольшой риск развития токсического гепатита [7, 10, 26]. По данным зарубежных авторов [10, 27, 30], у 0,8% пациентов, получающих терапию высокими дозами метилпреднизолона, развивается острое поражение печени, сопровождающееся летальной печеночной недостаточностью.

Наряду с проблемой побочных эффектов глюкокортикоидной терапии, остро стоит вопрос рецидива офтальмопатии при их отмене или уменьшении дозы [7, 26]. Согласно рекомендациям European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) по лечению офтальмопатии от 2007 г., общая кумулятивная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г на курс лечения. Перед назначением глюкокортикоидной терапии пациенты должны быть обследованы на наличие противопоказаний к терапии, а в процессе лечения показан регулярный контроль показателей для своевременного выявления побочных эффектов и их коррекции [10].

Орбитальная рентгенотерапия для лечения ИО используется около 60 лет и сегодня остается одним из основных методов иммуносупрессивной терапии [29, 31, 37]. Рентгенотерапия оказывает неспецифический противовоспалительный эффект, а также способствует уменьшению лимфоцитарной инфильтрации, выработки цитокинов, снижению секреторной активности фибробластов, снижению продукции гликозаминогликанов фибробластами [29, 31, 37]. Рентгенотерапия оказывается эффективна в 60% случаев [7, 10, 26, 31, 37]. В рандомизированных исследованиях L. Bartalena и G.J. Kahaly и H. Nakahara [6, 21] доказали эффективность малых доз облучения орбит (кумулятивная доза 10–20 Гр на курс) и их лучшую переносимость. Проведенное в 1993 г. M. Prummel и соавт. [43] рандомизированное двойное слепое исследование не выявило различий в эффективности между радиотерапией и пероральной терапией ГК ИО. Комбинация ГК (внутривенных или пероральных) с облучением орбит более эффективна, чем каждый метод в отдельности [31]. На основании результатов рандомизированных исследований EUGOGO [6, 23, 31, 47] были определены показания к использованию рентгенотерапии в лечении ИО (пациенты с активной офтальмопатией, имеющие диплопию или нарушение подвижности глазных яблок), а также противопоказания к ее применению (наличие диабетической ретинопатии, тяжелая артериальная гипертензия). Применение рентгенотерапии у пациентов младше 35 лет должно быть строго обосновано [10].

Одним из методов лечения ИО является терапия аналогами соматостатина (октреотидом, ланреотидом, сандостатином LAR, соматулином). Первые публикации результатов проведенных исследований с использованием коротких аналогов соматостатина появились в 1992–1996 гг. [12, 24]. Начиная с 1997 года встречаются публикации о применении аналогов соматостатина пролонгированного действия для лечения активной ИО [25]. A.J. Dickinson и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования октреотида LAR. При подведении итогов всего периода наблюдения, который составил 32 нед, авторы делают вывод, что лечение октреотидом LAR не оказывает существенного положительного эффекта при инфилтративной офтальмопатии умеренной тяжести. Возможно, аналоги соматостатина нового поколения, которые специфически связываются со всеми подтипами рецепторов соматостатина, экспрессирующимися на лимфоцитах и фибробластах орбиты, окажутся более эффективными [26].

В литературе опубликованы результаты исследований по применению в лечении ИО антиоксидантов [3, 44] и атицитокинов [4]. Однако для окончательной оценки эффективности этих методов необходимо проведение более крупных рандомизированных исследований.

Одним из возможных методов иммуносупрессивной терапии ИО является использование моноклональных антител. В течение последних четырех лет L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci, C. Balazs [10, 37, 29, 3] широко обсуждают возможность использования в лечении ИО моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб). В литературе [45] есть данные пилотного исследования по применению ритуксимаба у 9 пациентов с офтальмопатией (7 пациентов с активной офтальмопатией, 2 – с ее легкими проявлениями). Пациенты получали ритуксимаб 1000 мг внутривенно дважды с двухнедельным интервалом или метилпреднизолон в дозе 500 мг/сут в течение 16 нед. Более выраженное уменьшение клинической активности и проптоза выявлено у пациентов, получавших ритуксимаб. С марта 2008 г. стартовали два исследования с использованием данного препарата, их результаты до настоящего времени неизвестны. Также обсуждается использование анти-CD³ антител, которые супрессируют эффекторные типы CD⁴⁺ и CD⁸⁺ и приводят к снижению продукции интерлейкина-4 и интерлейкина-10.

Одним из дополнительных методов иммуносупрессивной терапии ИО является циклоспорин [7], который A.P. Weetman и соавт. [49] впервые применили в 1983 г. для лечения ИО, сообщив о развитии положительного эффекта только у 2 пациентов, по-

лучавших указанное лечение. В 1986 г. G.J. Kahaly и соавт. [19] были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного исследования сравнивающего эффективность пероральной монотерапии преднизолоном и комбинации преднизолона и циклоспорина. В исследование было включено 40 пациентов, рандомизированных в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали монотерапию преднизолоном, больные 2-й – преднизолон и циклоспорин. По результатам исследования воспалительные симптомы регрессировали в обеих группах пациентов, тогда как уменьшение выраженности проптоза и диплопии было отмечено у пациентов, получавших комбинированную терапию. Также было отмечено ухудшение течения офтальмопатии после окончания лечения только у 1 пациента из 2-й группы и у 8 пациентов из 1-й группы. В другом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном M.F. Prummel и соавт. в 1989 г. [40], проведено сравнение эффективности монотерапии преднизолоном и циклоспорином. Пациенты с тяжелой активной формой ИО были рандомизированы в 2 группы по 18 человек. После курса лечения в течение 12 нед снижение размеров экстраокулярных мышц, уменьшение проптоза, улучшение остроты зрения было отмечено у 11 пациентов, получавших монотерапию преднизолоном, и у 4 больных, получавших монотерапию циклоспорином. Следует отметить, что повторное лечение пациентов, не ответивших на терапию в обеих группах комбинацией преднизолона (с уменьшением его дозы в 2 раза) и циклоспорина, оказалось более успешным.

F.J. Stamal и соавт. [46] в 2006 г. опубликовали результаты исследования, сравнивающего эффективность колхицина (1,5 мг/сут) и преднизолона (0,75 мг/кг/сут) у 22 пациентов с умеренно выраженной формой ИО. На фоне лечения в обеих группах пациентов наблюдалось по данным МРТ снижение активности офтальмопатии и уменьшение отека. Различий между группами в результатах лечения не выявлено. Побочных эффектов колхицина не зарегистрировано.

P. Perros и соавт. [36] опубликовали результаты лечения азатиоприном 20 пациентов с умеренной и тяжелой формами ИО, которые не показали эффективности препарата в отношении проявлений данного заболевания. Однако было выявлено значительное снижение титра микросомальных антител. R. Wall и соавт. [48] в 1975 г. применили циклофосфамид у пациентов с ИО. По результатам исследования у всех больных отмечалось уменьшение воспалительных симптомов, у 3 из 24 из них отмечалось уменьшение проптоза, и у 11 из 20 – снижение дисфункции экстраокулярных мышц.

Современные алгоритмы лечения инфильтративной офтальмопатии

По рекомендациям EUGOGO для выбора метода лечения ИО разделяют на угрожающую зрению, умеренную и тяжелую, а также слабовыраженную форму (табл. 2). При слабовыраженных проявлениях офтальмопатии показано динамическое наблюдение (схема). В исключительных случаях, когда из-за психологических проблем снижается качество жизни пациента, можно использовать методы лечения умеренной и тяжелой форм ИО, предварительно сопоставив риск и пользу от лечения. В качестве симптоматической терапии можно использовать глазные капли с натуральной слезой, гели для защиты роговицы, иногда, мочегонные средства. При наличии диплопии возможна призматическая коррекция, при ретракции верхнего века – введение ботулотоксина.

Проявлением угрожающей зрению офтальмопатии является наличие оптической нейропатии и/или повреждения роговицы, которые требуют немедленного вмешательства [10]. Лечение выбора в такой ситуации является внутривенное назначение ГК (пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение 2 недель), при неэффективности – хирургическая декомпрессия. При наличии противопоказаний к терапии ГК сразу выполняют хирургическую декомпрессию. Лечение повреждения роговицы включает в себя использование глазных капель и гелей, сшивание век, применение пульс-терапии ГК и/или рентгенотерапии на область орбит. В случае развития изъязвления и перфорации роговицы применяют местную антибактериальную терапию, а также анионные мембраны на область поражения.

Лечение тяжелой и умеренно выраженной ИО в активной стадии включает пульс-терапию метилпреднизолоном, возможно, в сочетании с рентгенотерапией на область орбит. По рекомендациям W. Wiersinga [50], показана внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг/сут 1 раз в неделю в течение 6 нед, затем 250 мг/сут в течение также 6 нед. При отсутствии активности офтальмопатии целесообразно хирургическое лечение, которое включает в себя декомпрессию, лечение косоглазия, операции на веках (блефаропластика).

В заключение обзора следует отметить, что существование большого количества способов лечения офтальмопатии и появление новых свидетельствуют об отсутствии достаточно эффективного метода ее лечения. Актуальность проблемы обусловлена тем, что ИО является аутоиммунным заболеванием, склонным к рецидивированию и часто требующим назначения повторных курсов терапии.

Схема. Рекомендации EUGOGO по лечению инфильтративной офтальмопатии [10].

Все пациенты с инфильтративной офтальмопатией

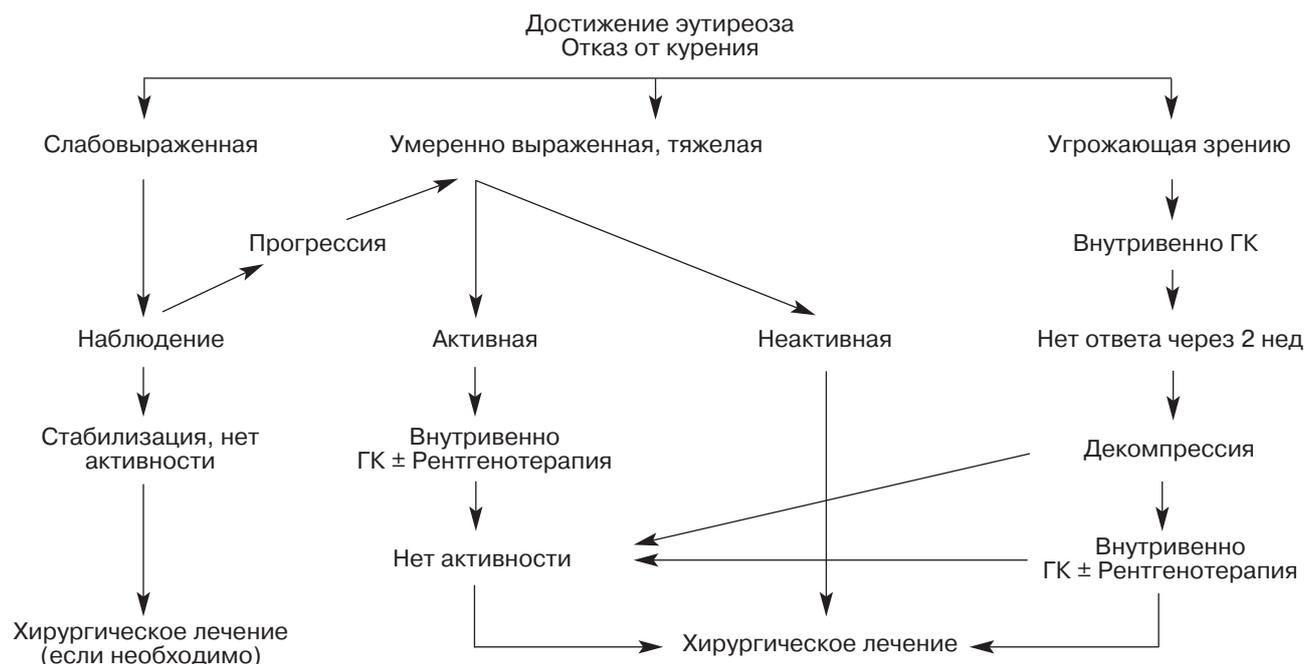


Таблица 2. Рекомендации EUGOGO по оценке тяжести инфильтративной офтальмопатии (ИО) [10]

Степень тяжести ИО	Симптомы
Угрожающая зрению	Оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы
Умеренно выраженная и тяжелая	Один или более из указанных симптомов: ретракция верхнего века 2 мм и более, умеренные или тяжелые изменения мягких тканей орбит, экзофтальм, на 3 мм и более превышающий норму, непостоянная или постоянная диплопия
Слабо выраженная	Один или более из указанных симптомов: ретракция верхнего века менее 2 мм, незначительные изменения мягких тканей орбит, экзофтальм, менее 3 мм превышающий норму, преходящая диплопия

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: Гэстар-Мед, 2004.
2. Залевская А.Г., Благосклонная Я.В. Случай тяжелой офтальмопатии при эутиреозе // Пробл. эндокринологии. 1985. №6. С. 40–41.
3. Balazs C., Kiss E., Vamos A., Molnar I., Farid N.R. 1998 Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. V. 82. P. 1999–2002.
4. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. V. 81. P. 446–448.
5. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L. et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 73–78.
6. Bartalena L., Marcocci C., Manetti L., Tanda M.L. et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // Thyroid. 1998. V. 8. P. 439–441.
7. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocr. Rev. 2000. V. 21. P. 168–199.
8. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease. 2002. V. 146. P. 457–461.
9. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. P. 5497–5499.
10. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy // Thyroid. 2008. V. 18. P. 333–345.

11. *Bartley G.B., Fatourechi V.* et al. Long-term followup of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort // *Ophthalmology*. 1996. V. 103. P. 958–962.
12. *Chang T.C., Kao S. C.S., Huang K.M.* Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema // *Br. Med.* 1992. V. 304. P. 580.
13. *Dandona P.* Methylprednisolone and Graves' ophthalmopathy // *Br. Med. J.* 1989. V. 298. P. 830.
14. *Guy J., Fagien S., Donovan J. P., Rubin M. L.* Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy // *Ophthalmology*. 1989. V. 96. P. 1048–1052.
15. *Hiromatsu Y., Kojima K., Ishisaka N.* et al. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy // *Thyroid*. 1992. V. 2. P. 299–305.
16. *Hiromatsu Y., Tanaka K., Sato M.* et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy of Graves' ophthalmopathy // *Endocr. J.* 1993. V. 40. P. 63–72.
17. *Jarhult J., Rudberg C., Larsson E., Selvander H.* et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy – long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection // *Thyroid*. 2005. V. 15. P. 1157–1164.
18. *Kauppinen-Makelin R., Karmi A., Leinonen E.* et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy // *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002. V. 80. P. 316–321.
19. *Kahaly G., Schrezenmeir J., Krauze U.* et al. Ciclosporin and prednisone vs. Prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. // *Eur. J. Clin. Invest.* 1986. V. 16. P. 415–422.
20. *Kahaly G., Diaz M., Just M.* et al. Role of osteoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 1995. V. 5. P. 107–111.
21. *Kahaly G.J., Rosler H. P., Pitz S., Hommel G.* Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial // *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 102–108.
22. *Kahaly G. J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M.* Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' ophthalmopathy // *J. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5234–5240.
23. *Kendall-Taylor P., Crombie A.L., Stephenson A.M.* et al. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy // *Br. Med. J.* 1988. V. 297. P. 1574–1578.
24. *Krassas G. E., Dumas A., Pontikides N., Kaltsas T.* Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease // *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 42. P. 571–580.
25. *Krassas G.E., Kaltsas T., Dumas A., Pontikides N., Tolis G.* Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease // *Eur. J. Endocrinol.* 1997. V. 136. P. 416–422.
26. *Krassas G. E., Wiersinga W.M.* Modern conceptions of diagnostic and management of TAO // *Thyroid Int.* 2005. V. 4. P. 1–20.
27. *Le Moli R., Baldeschi L., Seed P.* et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 2007. V. 12. P. 357–362.
28. *Macchia P. E., Bagattini M., Lupoli G.* et al. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy // *J. Endocrinol. Invest.* 2001. V. 24. P. 152–158.
29. *Marcocci C., Bartalena L.* et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study // *Clin. Endocrinol.* 1987. V. 27. P. 33–42.
30. *Marino M., Morabito E., Brunetto M.R.* et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 2000. V. 14. P. 403–406.
31. *Marquez S.D., Lum B.L., McDougall I.R.* et al. Long-term results of irradiation for patients with Graves' ophthalmopathy // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2001. V. 51. P. 766–774.
32. *Menconi F., Marino M., Pinchera A., Rocchi L.* et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' ophthalmopathy treated with intravenous glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 1653–1658.
33. *Mourits M. P., Prummel M. F., Wiersinga W. M., Koorneef L.* Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol.* 1997. V. 47. P. 9–14.
34. *Nabipour I., Burger A., Moharreri M.* Avicenna, the First to Describe Thyroid-Related Orbitopathy // *Thyroid*. 2009. V. 19. N1. P. 7–8.
35. *Nagayama Y., Izumi M., Kiriya T.* et al. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy // *Acta. Endocrinol.* 1987. V. 116. P. 513–518.
36. *Perros P., David R.* et al. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy // *Acta. Endocrinol.* 1990. V. 122 (1). P. 8–12.
37. *Pinchera A., Bartalena L., Chiovato L., Marcocci C.* Radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. New York: Raven Press, 1984. P. 301–316.
38. *Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 1998. V. 8. P. 543–546.
39. *Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Smoking and risk of Graves' disease // *JAMA*. 1993. V. 269. P. 479–482.
40. *Prummel M.F., Mourits M.P., Berghout A., Krenning E.P.* et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 321. P. 1353–1359.
41. *Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P.* et al. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism // *Acta. Endocrinol.* 1989. V. 121 (Suppl. 2). P. 185–189.
42. *Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P.* et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy // *Arch. Intern. Med.* 1990. V. 150. P. 1098–1101.
43. *Prummel M.F., Mourits M.P., Blank L.* et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy // *Lancet*. 1993. V. 342. P. 949–954.
44. *Raza A.* Anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, sepsis and myelodysplastic syndromes // *Microsc. Res. Tech.* 2000. V. 50. P. 229–235.
45. *Salvi M., Vannucchi G.* et al. Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction? // *Orbit*. 2009. V. 28. P. 251–255.
46. *Stamal F. G., Maciel R.M.* et al. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisolone // *Acta. Bras. Oftalmol.* 2006. V. 69. P. 811–816.

47. *Wakelkamp I.M., Tan. H., Saeed P.* et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study // *Ophthalmology*. 2004. V. 111. P. 1557–1562.
48. *Wall J.R., Strakosch C.R.* et al. Thyroid binding antibodies and other immunological abnormalities in patient with Graves's ophthalmopathy: effect of cyclophosphamide // *Clin. Endocrinol.* 1979. V. 10 (1). P. 79–91.
49. *Weetman A.P., Ludgate M., Mills P.V.* et al. Cyclosporine improves Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1983. V. 3. P. 486–489.
50. *Wiersinga W.M., Bartalena L.* Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 855–860.