

ПО МАТЕРИАЛАМ КОНSENSУСА ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОФТАЛЬМОПАТИИ ГРЕЙВСА

Материал подготовлен и адаптирован О.И. Виноградской и В.В. Фадеевым

Предисловие

Эндокринная офтальмопатия на сегодняшний день является наименее изученным проявлением болезни Грейвса, что и определяет отсутствие единых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. ЭОП — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии. Именно с этим связано то обстоятельство, что на сегодняшний день в России помощь больным с тяжелой ЭОП, которая составляет до 2–5% случаев этого заболевания, находится на недостаточном уровне, что определяется плохим взаимодействием офтальмологов и эндокринологов. Так, практически отсутствуют специализированные центры, где больные могут получить комплексное лечение, включая хирургическое.

Наряду с этим, в западноевропейских странах и США эта проблема в последнее десятилетие получила значительное развитие. По нашему мнению, взгляд, это проявилось не только и не столько в успехах изучения иммунологии ЭОП, сколько в систематизации подходов к его диагностике и лечению, а также проведению нескольких десятков контролируемых исследований в этой области. На первый план вышла концепция дифференцировки активности и тяжести ЭОП. Кроме того, в лечении тяжелой ЭОП на первый план вышла концепция дифференцировки активности и тяжести ЭОП. Кроме того, в лечении тяжелой ЭОП особое внимание стало уделяться пульс-терапии глюкокортикоидами и хирургическому лечению. Значительный вклад в этот прогресс внесла организованная недавно Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO).

В июле этого года на сайте Европейской тиреологической ассоциации (ЕТА) в Интернете (www.eurothyroid.com) появился первый вариант документа, озаглавленного, как эта публикация. В дальнейшем он обсуждался, корректировался и был принят на последнем съезде ЕТА в сентябре этого года в Лейпциге. Его авторами стали ведущие европейские специалисты в области ЭОП: Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J., Eckstein A., Kendall-

Taylor P., Marcocci C.M., Mourits M.P., Perros P., Boboridis K., Boschi A., Curro N., Daumerie C., Kahaly G.J., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pearce S., Pinchera A., Pitz S., Salvi M., Stahl M., von Arx G. и Wiersinga W.M. Документ был посвящен памяти Марка Пруммеля (1956–2005), голландского эндокринолога, одного из основателей EUGOGO, который внес большой вклад в разработку клинических и терапевтических аспектов эндокринной офтальмопатии.

Введение

Эндокринная офтальмопатия для многих пациентов с болезнью Грейвса (БГ) является важнейшей проблемой. ЭОП — наиболее частое и значимое экстра-тиреоидное проявление БГ. Тем не менее ЭОП в некоторых случаях может развиваться как у лиц с нормальной функцией щитовидной железы (ЩЖ) — эутиреоидная БГ, так и у лиц с гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). В представленных рекомендациях патогенез ЭОП не обсуждается, а основное внимание уделено практическим аспектам проблемы. В большинстве случаев ЭОП имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии, но примерно в 3–5% имеет тяжелое течение, угрожающее зрению. К настоящему времени выявлены предотвратимые факторы риска развития и прогрессирования ЭОП, такие как курение, нарушение функции ЩЖ, а также выбор метода лечения тиреотоксикоза.

Задача данного документа — представление рекомендаций по диагностике и лечению ЭОП широкому кругу врачей, сталкивающихся с этой проблемой. Данный документ должен рассматриваться как соглашение, а не как практическое руководство, поскольку на сегодняшний день опубликовано лишь несколько рандомизированных клинических исследований, посвященных рассматриваемой проблеме.

Методы

EUGOGO представляет собой мультидисциплинарную ассоциацию врачей европейских центров, объе-

Таблица А. Уровни доказательности (1) и уровень рекомендаций (2)

1. Уровни доказательности (АНСРР, 1992)		
Уровень	Классы доказательств	
Ia	Доказательность, основанная на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований	
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном	
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании	
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном	
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований “случай—контроль”	
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов	
2. Уровень рекомендации (АНRQ, 1994)		
Уровень рекомендации	Уровни доказательности	Описание
A	Ia, Ib	Требует по крайней мере одного рандомизированного исследования хорошего качества и последовательности
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

динившихся для улучшения оказания помощи пациентам с ЭОП (www.eugogo.org). Рабочая группа была сформирована в ноябре 2006 г. в Берлине. Последующие обсуждения были проведены посредством телемедицинских конференций, а последнее заседание состоялось в мае 2007 г. в Лионе. После пересмотра документ был отправлен в Европейскую тиреоидологическую ассоциацию (ETA) для дальнейшей доработки. Поиск литературы проводился в сети MEDLINE по следующим ключевым словам: офтальмопатия, или орбитопатия Грейвса, тиреоидассоциированная офтальмопатия, TED (*thyroid eye disease*). При составлении этих рекомендаций были использованы (указываются в скобках) уровни доказательности, разработанные Американским агентством по политике в области здравоохранения и научных исследований (Agency for Health Care Policy and Research - АНСРР), а ныне Агентством по изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality – АHRQ) (www.ahrq.gov) (табл. А).

Рекомендации

I. Первичный осмотр и категории пациентов, направляемых в специализированные центры (табл. 1)

А. Всем ли пациентам с ЭОП необходима консультация в специализированном центре?

— Многие пациенты с ЭОП не обращаются в специализированные центры или обращаются туда слишком поздно, когда лечение уже малоэффективно.

— Это может явиться причиной недостаточной эффективности лечения и даже привести к потере зрения.

Б. Какое обследование необходимо провести врачам общей практики до направления в специализированный центр?

— Простые методы обследования пациентов с ЭОП врачами общей практики суммированы в табл. 1.

2. Вопросы, в которых должны быть ориентированы как врачи общей практики, так и специалисты, изучающие ЭОП

Курение и ЭОП (табл. 2)

Имеется ли связь между курением и развитием, прогрессированием и тяжестью ЭОП?

— Выявлена тесная взаимосвязь курения и ЭОП [11–23].

— У курящих ЭОП имеет более тяжелое течение [13, 14, 16], чем у некурящих.

— Была продемонстрирована тесная связь между количеством выкуриваемых сигарет в день и развитием ЭОП [20].

Таблица 1. Методы обследования пациентов с ЭОП врачами общей практики

Врачи общей практики и врачи, не специализирующиеся на лечении ЭОП, должны направлять всех пациентов с ЭОП, за исключением случаев легкой ЭОП, в специализированные центры для дальнейшего обследования и лечения (IV, C).

Критерии отбора пациентов для консультации в специализированном центре (IV, C):

- пациенты с БГ без симптомов и признаков ЭОП не нуждаются в офтальмологическом осмотре и консультации в специализированном центре
- пациентам с нетипичным проявлением ЭОП (односторонней ЭОП или эутиреоидной БГ) даже при незначительной выраженности симптомов и признаков требуется консультация в специализированном центре с целью уточнения диагноза (IV, C)
- во всех остальных случаях должен быть проведен скрининг согласно представленному ниже протоколу (IV, C) (рекомендован Wiersinga et al.) [1]

Показаниями для **экстренной консультации** в специализированном центре является наличие одного из следующих состояний, особенно при манифестации ЭОП.

Симптомы:

- необъяснимое ухудшение остроты зрения
- одно- или двустороннее нарушение цветового зрения или нечеткость изображения
- резкое выпячивание глазного яблока из орбит (подвывих глазного яблока)

Признаки:

- выраженное помутнение роговицы
- неполное смыкание век
- отек диска зрительного нерва (ДЗН)

Состоянием, не требующим экстренной консультации в специализированном центре, является наличие одного из следующих состояний.

Симптомы:

- светобоязнь, причиняющая беспокойство или прогрессирующая в течение последних 1–2 мес
- ощущение “песка в глазах” без эффекта при лечении глазными мазями в течение недели
- ретробульбарная боль или боль внутри глаза, причиняющая беспокойство или прогрессирующая в течение последних 1–2 мес
- изменение внешнего вида глаз, причиняющее беспокойство
- двоение, причиняющее беспокойство или прогрессирующее.

Признаки:

- мучительная ретракция век
- отек или покраснение век или конъюнктивы
- ограничение движения глаз или косоглазие
- двоение, исчезающее при изменении наклона головы.

Таблица 2. Курение и ЭОП

Все пациенты с БГ должны быть информированы о высоком риске развития ЭОП у курящих (IV, C) с акцентом о влиянии курения на:

- развитие ЭОП (IIb, B)
- ухудшение течения ЭОП (IIb, B)
- уменьшение эффективности лечения ЭОП (IIb, B)
- прогрессирование ЭОП после терапии ¹³¹I (Ib, A).

Если рекомендации по прекращению курения не соблюдаются, то пациента необходимо направить в специализированную клинику для желающих бросить курить или предложить ему другие способы отказа от курения (IV, C).

– Курение, вероятно, увеличивает риск прогрессирования ЭОП после лечения тиреотоксикоза радиоактивным ¹³¹I [24–26].

– Существуют исследования, показывающие, что курение оказывает негативное влияние на результат лечения ЭОП [27, 28].

– Некоторые ретроспективные исследования показали, что отказ от курения ассоциирован с лучшим исходом ЭОП [18, 20].

Лечение тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП (табл. 3)

А. Влияет ли коррекция функции ЩЖ на ЭОП?

– У пациентов с нарушенной функцией ЩЖ, как с гипер-, так и с гипотиреозом, чаще развивается тяжелая ЭОП, чем у пациентов с эутиреозом [29–31].

В. Влияет ли выбор метода лечения тиреотоксикоза на течение ЭОП?

– Ни тиреостатики [26, 29, 32], ни тиреоидэктомия не оказывают влияния на течение ЭОП [25, 33–35], хотя роль последней требует дальнейшего исследования.

– Ни тиреостатики или их режим приема, ни тиреоидэктомия (субтотальная или тотальная) не оказывают влияния на исход ЭОП.

Таблица 3. Лечение тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП

У всех пациентов с ЭОП необходимо стремиться к достаточно быстрому достижению эутиреоза (III, В).

Способ лечения тиреотоксикоза (тиреостатики, ^{131}I и/или тиреоидэктомия) менее важен в отношении ЭОП, чем своевременное достижение и поддержание эутиреоза. Кроме того, крайне важен частый контроль функции ЩЖ (каждые 4–6 нед) (IV, С), особенно в начале лечения.

При активной ЭОП после терапии ^{131}I необходимо провести курс терапии ГК (в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут преднизолона ежедневно) в течение 1–3 дней с постепенным снижением дозы (в течение 2 мес) и последующей отменой препарата (Ib, А).

При неактивной ЭОП после терапии ^{131}I курс ГК не проводится, особенно при отсутствии гипотиреоза (IIb, В) и других факторов риска прогрессирования ЭОП (курение) (IV, С).

Таблица 4. Симптоматическое лечение ЭОП

Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендуется применение препаратов искусственной слезы в течение дня и/или мазей на ночь (III, В).

При необходимости пациентам с симптоматической диплопией показано ношение призматических очков (IV, С).

Введение ботулинического токсина в Мюллерову мышцу/мышцу, поднимающую верхнее веко, осуществляется только в специализированных центрах (IV, С).

— Как показали некоторые доступные рандомизированные клинические исследования, примерно у 15% пациентов после терапии ^{131}I манифестирует или прогрессирует ЭОП [24–26]. Этот риск можно предотвратить коротким курсом (в течение 2 мес) глюкокортикоидов (ГК) *per os* после терапии ^{131}I [24, 26] и своевременным назначением L-тироксина при развитии гипотиреоза [31].

— Риск прогрессирования неактивной ЭОП минимален при условии предотвращения развития гипотиреоза после терапии ^{131}I [36, 37] и отсутствия других факторов риска прогрессирования ЭОП [39], включая высокий уровень АТ-ТТГ [38].

Симптоматическое лечение ЭОП (табл. 4)

А. Существует ли эффективное симптоматическое лечение ЭОП?

— Симптомы повреждения роговицы (ощущение “песка в глазах”, слезотечение, светобоязнь) часто сопутствуют активной ЭОП и могут сохраняться в случае выраженной ретракции век. В таких случаях положительное влияние оказывает применение мазей [3, 4].

— При неполном смыкании век целесообразно применение мазей на ночь для защиты роговицы [3, 4]. В противном случае может потребоваться экстренное вмешательство.

— С помощью призматических очков удается скорректировать преходящую или стойкую диплопию.

— Пребывание во время сна с приподнятым изголовьем позволяет уменьшить отек век в утренние часы.

— При тяжелой ретракции век может использоваться ботулинический токсин [40].

II. Лечение ЭОП в специализированных центрах

Оценка тяжести и активности ЭОП (табл. 5, 6)

А. Какой протокол используется для обследования пациентов с ЭОП в специализированных центрах?

— До решения проблемы о назначении лечения необходимы тщательное офтальмологическое обследование, понимание естественного течения заболевания, оценка влияния ЭОП на конкретного пациента [41], оценка эффективности и возможных побочных эффектов терапии.

В. Насколько нужна оценка тяжести и активности ЭОП?

— Оценка тяжести и активности ЭОП достаточно трудна, однако облегчает выбор принятия дальнейшего решения.

— Для принятия решения о лечении может понадобиться оценка качества жизни, как при умеренной, так и при легкой ЭОП, с помощью специального опросника (GO-QoL) [41].

— ЭОП считается активной при 3 и более баллах [42, 43].

Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения ЭОП (табл. 7, 8)

А. Диагностика тяжелой ЭОП

— Обычно эта стадия сочетается с оптической нейропатией.

— Риск повреждения и перфорации роговицы увеличивается при наличии лягофтальма, ассоциированного с феноменом Белла [44].

— Наличие хориоидальных складок может быть признаком оптической нейропатии.

— Угрожать зрению пациентам с ЭОП могут такие редкие состояния, как подвывих глазного ябло-

Таблица 5. Обследование пациентов с ЭОП в специализированных мультидисциплинарных клиниках (Wiersinga et al. [1])

1. Оценка активности ЭОП основывается на классических признаках воспаления — шкала клинической активности (CAS) [42, 43]:

- спонтанная ретробульбарная боль
- боль при взгляде вверх или вниз;
- покраснение век
- инъекция конъюнктивы
- отек век
- хемоз
- воспаление карбункулы.

ЭОП считается активной при 3 и более баллах.

2. Оценка тяжести ЭОП:

- измерение ширины глазной щели (расстояние между краями век) у пациентов в положении сидя с фиксацией взгляда прямо вдаль
- отек век (отсутствует/сомнительный, умеренный, тяжелый)¹
- покраснение век (есть/нет)¹
- инъекция конъюнктивы (есть/нет)¹
- хемоз (есть/нет)¹
- воспаление карбункулы (есть/нет)¹
- экзофтальм (измеряется в мм с помощью одного и того же экзофтальмометра Гертеля и с соблюдением одного и того же срединного межглазного расстояния у конкретного пациента)
- субъективная оценка диплопии (0 — нет диплопии; 1 — возникает периодически, то есть при взгляде прямо только при усталости и пробуждении; 2 — непостоянная, только при взгляде в одну сторону; 3 — постоянная, то есть сохраняется в исходном положении и при чтении)
- поражение мышц глазницы¹
- поражение роговицы (отсутствует/точечная кератопатия/ язва роговицы)
- поражение зрительного нерва (оценка остроты зрения, цветового зрения, полей зрения (при подозрении на компрессию зрительного нерва), ДЗН, относительного афферентного зрачкового дефекта (есть/нет).

¹ www.eugogo.org

Таблица 6. Классификация ЭОП, рекомендуемая EUGOGO (IV, C)

1. ЭОП, угрожающая потерей зрения (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы), требует экстренного лечения.

2. К ЭОП умеренной тяжести относится ЭОП без угрозы потери зрения. При существенном ухудшении качества жизни показано иммуносупрессивное (при активной ЭОП) или хирургическое лечение (при неактивной ЭОП). Пациенты с умеренной ЭОП имеют 1 или более из следующих признаков: ретракция века ≥ 2 мм; умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм ≥ 3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы; непостоянная или постоянная диплопия.

3. К легкой ЭОП относятся случаи с незначительным снижением качества жизни, имеющие 1 или более из следующих признаков: ретракция века < 2 мм; незначительные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм выше нормы для пола и расы < 3 мм; транзиторная диплопия или отсутствие диплопии; поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями. В данной стадии ЭОП иммуносупрессивное и хирургическое лечение не показано.

ка, ухудшение зрения при изменении положения тела и др. [45].

— Необходимо раннее выявление и лечение вышеупомянутых нозологических форм [1]. В табл. 1 представлены критерии ЭОП, угрожающей потерей зрения.

Б. Лечение оптической нейропатии

— Проводится системное лечение ГК, хирургическое лечение или их комбинация.

— Облучение орбиты не рекомендовано.

— Внутривенное введение высоких доз ГК (пульс-терапия) более эффективно и сопровождается

меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с терапией таблетированными ГК или ретробульбарными инъекциями ГК [3, 4, 46–50] (табл. В).

— После пульс-терапии ГК улучшение функции зрительного нерва следует ожидать через 1–2 нед [51].

— Рецидив оптической нейропатии может развиться после отмены системной терапии ГК [3, 4].

— Декомпрессия орбиты способствует быстрому разрешению оптической нейропатии с приемлемыми побочными эффектами. Однако достаточно часто показана терапия ГК и хирургическая коррекция ко-

Таблица В. Рандомизированные клинические исследования по сравнению в/в введения метилпреднизолона и другого метода лечения или комбинированного лечения ЭОП

Рандомизированные группы		% ответивших			Ссылки
А	В	Группа А	Группа В	р	
В/в введение метилпреднизолона ¹ + рентгенотерапия на область орбит (РТ) ² (n = 41)	Преднизолон <i>per os</i> ¹ + РТ ² (n = 41)	88	63	<0,02	Marcocci et al., 2001
В/в введение метилпреднизолона ⁴ + преднизолон <i>per os</i> ⁵ (n = 25)	Преднизолон <i>per os</i> ⁵ (n = 26)	84*	58	0,039	Macchia et al., 2001
В/в введение метилпреднизолона ⁶ (n = 15)	Преднизолон <i>per os</i> ⁷ (n = 18)	33**	89	0,038	Kauppinen–Makelin et al., 2002
В/в введение метилпреднизолона ⁸ (n = 35)	Преднизолон <i>per os</i> ⁹ (n = 35)	77	51	<0,01	Kahaly et al., 2005
В/в введение метилпреднизолона + преднизолон <i>per os</i> ¹⁰ (n = 7)	В/в введение метилпреднизолона + преднизолон <i>per os</i> ¹⁰ + РТ ² (n = 8)	29%+	87%	0,04	Ng et al., 2005

¹ 15 мг/кг веса 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла. При этом каждый цикл состоит из двух инфузий, проводившихся через день с двухнедельным интервалом.

² 20 Грей (Гр), разделенных на 10 доз, по 2 Гр в течение 2 нед.

³ 100 мг ежедневно в течение 1 нед, затем еженедельное уменьшение дозы до 25 мг в день и последующее снижение на 5 мг каждые 2 нед.

⁴ 1 Гр в течение 2 последовательных дней недели⁻¹ в течение 6 нед.

⁵ 60–80 мг ежедневно с уменьшением дозы в течение 4–6 мес.

⁶ 500 мг через день в течение 2 дней с последующим назначением преднизолона *per os* 40 мг в день в течение 1 нед, 30 мг – 1 нед, 20 мг – 1 нед, 10 мг – 1 нед. Этот цикл был повторен дважды с последующим назначением 10 мг в течение 4 нед с последующим снижением и отменой препарата через 2 нед.

⁷ 60 мг ежедневно в течение 2 нед, затем – 40 мг в течение 2 недель, 30 мг – 4 нед и 20 мг – 4 нед с постепенным снижением дозы и отменой препарата через 8 нед.

⁸ 500 мг однократно в неделю в течение 6 нед, 250 мг однократно в неделю в течение 6 нед. Общий период наблюдения – 12 нед.

⁹ Стартовая доза 100 мг в день с последующим снижением на 10 мг в неделю. Общий период наблюдения – 12 нед.

¹⁰ 500 мг в течение 3 дней подряд с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг веса в течение 4 нед и снижением на 5 мг каждую неделю.

* Субъективная оценка.

** Лечение одинаково эффективно. Данный символ указывает в каждой группе пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении.

+ – изменения мягких тканей и подвижность глаз.

Таблица 7. Лечение оптической нейропатии

Назначение ГК и хирургическая декомпрессия орбиты при оптической нейропатии являются единственными методами лечения, доказавшими свою эффективность (III, В).

В качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии предпочтительно в/в введение высоких доз ГК (III, В).

При недостаточной эффективности через 1–2 нед после терапии ГК или при развитии серьезных побочных эффектов проводится декомпрессия орбиты (IV, С).

Пациентам с оптической нейропатией или повреждением роговицы при непереносимости ГК показана декомпрессия орбиты (III, В).

И терапия ГК, и декомпрессия орбиты должны проводиться в специализированных центрах (IV, С).

Таблица 8. Лечение повреждений роговицы

Повреждение роговицы, угрожающее потерей зрения, должно рассматриваться как состояние, требующее экстренного вмешательства (IV, C).

Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения, включает в себя следующие мероприятия:

- частое использование глазных мазей (без консервантов для гипераллергических пациентов), увлажнителей, блефаррографию и другие временные меры до заживления роговицы (IV, C)
- при неэффективности вышеуказанных мер необходимо решить задачу о системном назначении ГК или проведении декомпрессии орбиты (IV, C)
- при перфорации/изъязвлении роговицы к терапии присоединяют антибактериальные препараты и решают задачу об экстренной кератопластике или gluing (IV, C)
- при стабилизации процесса необходимо продолжить лечение, направленное на улучшение смыкания век, с целью предотвратить дальнейшее повреждение роговицы (IV, C)

Таблица 9. Консервативное лечение ЭОП умеренной тяжести

Терапией первого выбора при умеренной и активной ЭОП ($CAS \geq 3/7$) является пульс-терапия ГК (Ib, A), которая должна проводиться в специализированных центрах (IV, C).

Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г (III, B).

До назначения пульс-терапии необходимо исключить нарушение функции печени, АГ, язву желудка и ДПК, СД, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. В дальнейшем необходимо наблюдение с целью раннего выявления побочных эффектов (IV, C).

Бисфосфонаты назначаются при длительном (>3 мес) пероральном приеме ГК (средняя суточная доза > 5 мг преднизолона или эквивалента) (Ia, A).

РТ показана пациентам с активной ЭОП и диплопией или ограничением подвижности глаз (Ib, A). Режим низких доз РТ (суммарная доза — 10 Гр) также эффективен и лучше переносим, чем режим высоких доз РТ (суммарная доза — 20 Гр) (Ib, A). Дозы >20 Гр использовать не рекомендуется (IV, C).

Необходимо осторожно использовать РТ у пациентов моложе 35 лет и не следует назначать пациентам с ДР или тяжелой АГ (III, B).

Комбинация перорального приема ГК и РТ дает лучшие результаты лечения, чем каждая из них в отдельности (Ib, A), хотя проведено недостаточно рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущество комбинации в/в ГК и РТ по сравнению с монотерапией в/в ГК (IV, C).

соглазия, иногда с последующей декомпрессией орбиты [52].

— Экстренная декомпрессия орбиты как терапия первого выбора не обладает преимуществом по сравнению с пульс-терапией ГК и не позволяет избежать последующего назначения ГК [53].

В. Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения

— В случае тяжелого, угрожающего потерей зрения повреждения роговицы и при неполном смыкании век показано ежечасное использование глазных мазей, не содержащих консервантов. Тем не менее этих мер может быть недостаточно для предотвращения изъязвления, истончения, перфорации роговицы. В таких случаях крайне важно добиться полного смыкания век.

— Увлажняющие камеры или временное закрытие век с помощью блефаррографии или инъекций ботулинического токсина являются временными мерами до заживления роговицы [54].

— Эффекты ГК при тяжелом поражении роговицы прицельно никогда не изучались.

— Большинство исследований по оценке результатов декомпрессии орбиты указывают на уменьшение симптомов, связанных с кератопатией, развивающейся при несмыкании глазной щели. Однако в случае сохранения лагофталма тяжелые язвы роговицы могут быть рефрактерными к декомпрессии орбиты [55].

Лечение умеренно тяжелой ЭОП (табл. 9, 10)

А. Всем ли пациентам с умеренно тяжелой ЭОП требуется лечение?

— Большинству пациентов этой категории показано лечение ЭОП, кроме пациентов с бессимптомным течением или отказавшихся от лечения.

— При умеренно тяжелой и активной ($CAS \geq 3/7$) ЭОП показана иммуносупрессивная терапия.

Б. Консервативное лечение умеренно тяжелой ЭОП

— **Глюкокортикоиды (ГК).** Могут назначаться в/в, перорально, локально (ретробульбарно или субконъюнктивально) [34]. При приеме ГК необходимо назначать в достаточно большой дозе на длительный период времени. Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось. Од-

Таблица 10. Хирургическое лечение ЭОП умеренной тяжести

Время и последовательность хирургического вмешательства должны быть тщательно запланированы (IV, С).
При хирургической коррекции ЭОП необходимо соблюдать установленный порядок действий: декомпрессия орбиты, хирургия косоглазия, вмешательство на веках одновременно или с последующей блефаропластикой (III, В).
Реконструктивную декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов с эутиреозом и неактивной (по крайней мере в течение 6 мес) ЭОП (III, В).
Реконструктивная хирургия проводится только в специализированных центрах (IV, С).

нако выполнялись открытые или рандомизированные исследования с целью сравнения пероральной терапии ГК с другими видами лечения [46, 47, 49, 56–61]. Было показано, что при пероральном приеме ГК оказываются эффективны примерно в 33–63% случаев, особенно в случае изменений мягких тканей глазницы, недавно развившихся изменений глазодвигательных мышц и нейропатии зрительного нерва. Главным недостатком является рецидив ЭОП как в случае отмены ГК, так и при снижении их дозы. Другой проблемой является достаточно частое развитие побочных эффектов. **Ретробульбарные, или субконъюнктивальные,** инъекции ГК менее эффективны, чем пероральные ГК [62]. Длительная терапия ГК *per os* сопровождается риском развития остеопороза [48], который можно уменьшить назначением бисфосфонатов или других антирезорбтивных препаратов [63, 64]. **Пульс-терапия ГК** более эффективна, чем пероральная терапия (% ответивших ~ 80% против ~ 50%; см. табл. В) [3, 4, 46–50, 65]. В настоящее время не доказано преимущество какого-либо режима в/в введения ГК (см. табл. В). Хотя пульс-терапия ГК лучше переносится пациентами по сравнению с терапией таблетированными ГК [46, 49], но при терапии высокими кумулятивными дозами ГК (66, 67) примерно у 0,8% пациентов было отмечено развитие острого поражения печени и летальной печеночной недостаточности [67]. Безопасной является суммарная доза метилпреднизолона менее 8 г [68].

– **Рентгенотерапия на область орбит.** По данным открытых исследований эффективность рентгенотерапии (РТ) составляет около 60% [3, 4, 65]. Обычно используется следующая схема РТ: 20 Гр на орбиту, разделенных на 10 доз, в течение 2 нед [69]. Тем не менее режим с облучением по 1 Гр в неделю в течение 20 нед лучше переносим и также эффективен [70]. Увеличение дозы не сопровождается усилением эффективности [71]. При этом было выявлено, что режим низких доз облучения (суммарная доза – 10 Гр) столь же эффективен, как и стандартный режим (суммарная доза – 20 Гр) [70]. В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что эффективность РТ такая же, как и пероральной

терапии ГК [59]. В двух недавних рандомизированных клинических исследованиях было обнаружено, что РТ более эффективна по сравнению с группой контроля (которая получала ложное облучение) в отношении улучшения подвижности глаз и снижении выраженности диплопии [72, 73]. В другом рандомизированном клиническом исследовании эффективность РТ поставлена под сомнение [74]. РТ обычно хорошо переносится пациентами, но может вызвать транзиторное утяжеление глазных симптомов, которое предотвратимо одновременным назначением ГК [3, 65]. Данные относительно отдаленной безопасности РТ обнадеживают [75–77], но актуальным остается предположение относительно канцерогенеза у молодых пациентов, особенно моложе 35 лет [69, 75–77]. Кроме того, в ближайшее время после РТ развивается катаракта, лечение которой, как правило, не представляет больших трудностей. Ретинальные микрососудистые аномалии были обнаружены у небольшого числа пациентов [78], главным образом у лиц с тяжелой артериальной гипертензией (АГ) или диабетической ретинопатией (ДР). (Последняя является противопоказанием к РТ.) [79, 80]. Возможно, сахарный диабет (СД) даже при отсутствии ретинопатии является фактором риска развития изменений сетчатки после РТ [77], хотя явных доказательств этого не существует [76]. Таким образом, СД при отсутствии ДР может рассматриваться как *относительное противопоказание* к проведению РТ (см. табл. 12).

– **Комбинация ГК (или пероральная, или местная) с РТ** более эффективна, чем каждая из них в отдельности [56, 81]. Рандомизированных клинических исследований, показывающих, что в/в введение ГК в сочетании с РТ эффективнее, чем только в/в введение ГК, недостаточно.

– **Терапия отчаяния, или терапия с недоказанной эффективностью,** включает в себя лечение *аналогами соматостатина* [82–85], *азатиоприном* [86], *циамексоном* [87] и *в/в иммуноглобулинами* (Ig) [88, 89]. Два исследования показали преимущество комбинации пероральных ГК с *циклоспорином* [57, 58]. Некоторые открытые исследования выявили потенциальную эффективность иммуномодуляторов, таких, как ри-

Таблица 11. Лечение легкой ЭОП

ГК редко применяются при легкой ЭОП, так как риск их назначения превышает пользу (IV, C).
У большинства пациентов с легкой ЭОП предпочтительна выжидательно-наблюдательная тактика (IV, C).
У небольшого числа пациентов с легкой ЭОП качество жизни настолько снижается, что может быть оправдано назначение терапии, применяемой при умеренной ЭОП (IV, C).

Таблица 12. Лечение ЭОП и сопутствующие заболевания

СД и/или АГ не являются противопоказаниями к терапии ГК или хирургическому лечению ЭОП (IV, C).
ДР и/или тяжелая АГ являются абсолютными противопоказаниями к РТ (III, B).
СД при отсутствии ретинопатии является относительным противопоказанием к РТ, но в настоящее время доказательств данного утверждения недостаточно (IV, C).

Таблица 13. Лечение ЭОП у детей

Достижение и поддержание стойкого эутиреоза необходимо как у детей, так и у взрослых (III, B).
Детям с ЭОП при отсутствии угрозы потери зрения показано консервативное лечение (IV, C).
У детей следует избегать назначения ГК (IV, C).
Детям противопоказана РТ (IV, C).
Необходимо избегать активного и, возможно, пассивного курения (IV, C).

туксимаб [90], этанерцепт [91]. Хотя рандомизированных клинических исследований в достаточной мере не проводилось.

В. Снижает ли консервативное лечение последующую необходимость в реконструктивной хирургии или, наоборот, ее эффективность?

— На настоящий момент не проводилось рандомизированных клинических исследований относительно того, снижается ли необходимость в реконструктивной хирургии после консервативной терапии. До сих пор этот вопрос остается открытым.

— Предположение, что рентгениндуцированный фиброз может уменьшить эластичность тканей глаза и, следовательно, снизить эффективность последующей терапии, не доказано [92, 93].

Г. Какова роль хирургии в лечении умеренной ЭОП?

— Реконструктивная хирургия включает в себя следующие процедуры:

а) декомпрессия орбиты при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли/дискомфорте и ощущении “песка в глазах”, ассоциированном с экзофтальмом [94],

б) коррекция косоглазия;

в) вмешательство на веках;

г) блефаропластика (в вышеперечисленном порядке).

— Почти все исследования указывают на эффективность и достаточную безопасность декомпрессии

орбиты [95–101]. Однако отсутствуют данные, какая техника является предпочтительной, из-за разнородности групп исследуемых и недостаточного количества самих рандомизированных клинических исследований [93, 95, 96].

— Операции на глазодвигательных мышцах (ГДМ) и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид.

— Реконструктивная хирургия косоглазия и век при неактивной ЭОП более эффективна. Длительное течение ЭОП не является противопоказанием к реконструктивной хирургии [94].

Д. Оказывает ли декомпрессия орбиты негативное влияние на последующую консервативную терапию?

— В случае рецидива ЭОП после реконструктивной хирургии системная терапия ГК и/или РТ могут назначаться с обычной ожидаемой эффективностью [99].

Лечение легкой ЭОП (табл. 11)

А. Необходима ли терапия ГК и/или РТ при легкой ЭОП?

— Хотя ГК и РТ эффективны при легкой ЭОП [59, 72, 73], но в данном случае они не назначаются, поскольку риск их применения превышает пользу. Простых мер бывает обычно достаточно (см. табл. 4).

Б. Является ли выжидательно-наблюдательная тактика целесообразной?

— ЭОП — самолимитирующееся заболевание. Для большинства пациентов с легкой ЭОП, особен-

но с удовлетворительным качеством жизни (согласно опроснику EUGOGO (www.eugogo.org), целесообразным является наблюдение без какого-либо активного вмешательства.

В. Как и когда необходимо лечить легкую ретракцию века, отек мягких тканей орбиты, экзофтальм?

— Иногда даже легкая ретракция век, отек мягких тканей орбиты, экзофтальм крайне негативно влияют на качество жизни и являются психосоциальной проблемой в зависимости от индивидуальных обстоятельств [102, 103].

— Этим пациентам может быть показано лечение, если его польза превысит риск.

1. Отдельные ситуации (см. табл. 12, 13)

А. Лечение пациентов с умеренной и угрожающей зрению ЭОП и сопутствующим СД или АГ

— Системная терапия ГК может привести к развитию или утяжелению СД и/или АГ. Однако показания к назначению ГК такие же, как и у пациентов без СД и АГ. Крайне важен тщательный контроль гликемии и АД. Во время пульс-терапии ГК следует осторожно назначать тиазидные или петлевые диуретики с целью избежания гипокалиемии. Тот же самый принцип применим и к хирургическому лечению.

— РТ может увеличить риск развития ретинопатии у пациентов с СД и АГ [76, 77, 79, 80], в частности, при использовании высоких суммарных доз (20 Гр).

— СД и/или АГ не являются абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению ЭОП.

Б. Наиболее эффективные методы лечения ЭОП у детей

— ЭОП — редкое явление у детей, вследствие низкой заболеваемости БГ в этой возрастной группе. Но если ЭОП все-таки появляется, то в большинстве случаев она имеет легкое течение, склонна к стабилизации и самопроизвольной ремиссии без лечения [105].

— Крайне важны достижение и поддержание стойкого эутиреоза.

— Вероятно, курение, как активное, так и, возможно, пассивное, оказывает негативное влияние как у детей, так и у взрослых [106–108].

— Следует избегать использования ГК в связи с их неблагоприятным влиянием на рост. РТ противопоказана. Аналоги соматостатина используются в отдельных случаях, хотя рандомизированных клинических исследований проводилось недостаточно [109].

— Хирургическое лечение необходимо при тяжелом экзофтальме, но в большинстве случаев достаточно консервативной терапии и выжидательно-наблюдательной тактики.

III. Заключение консенсуса

1. Все пациенты с ЭОП должны:

— быть направлены в специализированный центр, за исключением случаев легкой ЭОП;

— получить рекомендации по прекращению курения;

— получить адекватное лечение с целью быстрого достижения и поддержания стойкого эутиреоза.

2. У пациентов с угрозой потери зрения терапией первого выбора является в/в введение ГК. При недостаточной эффективности через 1–2 нед лечения необходимо провести экстренную декомпрессию орбиты.

3. Методом выбора при ЭОП умеренной тяжести являются в/в введение ГК (с или без РТ) при активной ЭОП, хирургическое лечение (декомпрессия орбиты, и/или хирургия косоглазия, и/или вмешательство на веках в перечисленном порядке) при неактивной ЭОП.

4. У пациентов с легкой ЭОП целесообразным является выжидательно-наблюдательная тактика и местная терапия. Тем не менее в случае значительного снижения качества жизни может применяться реконструктивная хирургия.

Список литературы

1. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // Eur. J. of Endocrinol. 2006. V. 155. P. 387–389.
2. Perros P., Baldeschi L., Boboridis K. et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe // Eur. J. of Endocrinol. 2006. V. 155. P. 207–211.
3. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocrine Reviews. 2000. V. 21. P. 168–199.
4. Perros P., Dickinson A.J. Ophthalmopathy. In Werner's & Ingbar's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text, edn 9, ch 23B pp 474–487: Eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Weetman A.P. Graves' disease // New England J. of Med. 2000. V. 343. P. 1237–1248.
6. Wiersinga W.M., Prummel M.F. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy - current understanding // J. of Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. P. 501–503.
7. Ludgate M., Baker G. Inducing Graves' ophthalmopathy // J. of Endocrinol. Investigat. 2004. V. 27. P. 211–215.
8. Lazarus J.H., Marino M. Orbit-thyroid relationship. In Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach: Eds. W.M. Wiersinga, G. Kahaly. Basel: Karger, 2007.
9. Orgiazzi J. Pathogenesis. In Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach: Eds. W.M. Wiersinga, G. Kahaly. Basel: Karger, 2007.

10. Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A., Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy // *J. of Endocrinol. Investigat.* 2004. V. 27. P. 288–294.
11. Wiersinga W.M., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 855–860.
12. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? // *Eur. J. of Endocrinol.* 2002. V. 146. P. 457–461.
13. Hagg E., Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? // *Brit. Med. J.* 1987. V. 295. P. 634–635.
14. Bartalena L., Martino E., Marcocci C. *et al.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy // *J. of Endocrinol. Investigat.* 1989. V. 12. P. 733–737.
15. Shine B., Fells P., Edwards O.M., Weetman A.P. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking // *Lancet*. 1990. V. 335. P. 1261–1264.
16. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and risk of Graves' disease // *J. of Am. Med. Associat.* 1993. V. 269. P. 479–482.
17. Winsa B., Mandahl A., Karlsson F.A. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking // *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*. 1993. V. 128. P. 156–160.
18. O'Hare J.A., Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease // *Eur. J. of Intern. Med.* 1993. V. 4. P. 289–292.
19. Nunery W.R., Martin R.T., Heinz G.W., Gavin T.J. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease // *Ophthalm. Plast. Reconstruct. Surg.* 1993. V. 9. P. 77–82.
20. Pfeilschifter J., Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 1996. V. 45. P. 477–481.
21. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis // *Eur. J. of Endocrinol.* 2002. V. 146. P. 153–161.
22. Hegedus L., Brix T.H., Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy // *J. of Endocrinol. Investigat.* 2004. V. 27. P. 265–271.
23. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review // *Eye*. 2006. V. 20. P. 1–11.
24. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. *et al.* Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism // *New England J. of Med.* 1989. V. 321. P. 1349–1352.
25. Tallstedt L., Lundell G., Terring O. *et al.* Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group // *New England J. of Med.* 1992. V. 326. P. 1733–1738.
26. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. *et al.* Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // *New England J. of Med.* 1998. V. 338. P. 73–78.
27. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L. *et al.* Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy // *Ann. of Intern. Med.* 1998. V. 129. P. 632–635.
28. Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G. *et al.* Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy // *Brit. J. of Ophthalmol.* 2004. V. 87. P. 773–776.
29. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P. *et al.* Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism // *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*. 1989. V. 121 (Suppl. 2). P. 185–189.
30. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P. *et al.* Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy // *Archiv. of Intern. Med.* 1990. V. 150. P. 1098–1101.
31. Tallstedt L., Lundell G., Blomgren H., Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy? // *Eur. J. of Endocrinol.* 1994. V. 130. P. 494–497.
32. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. *et al.* Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism // *Thyroid*. 1992. V. 2. P. 171–178.
33. Marcocci C., Bruno-Bossio G., Manetti L. *et al.* The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy: a case-control study // *Clin. Endocrinol.* 1999. V. 51. P. 503–506.
34. Menconi F., Marino M., Pinchera A. *et al.* Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 1653–1658.
35. Jarhult J., Rudberg C., Larsson E. *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.
36. Perros P., Kendall-Taylor P., Neoh C. *et al.* A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5321–5323.
37. Dederichs B., Dietlein M., Jenniches-Kloth B. *et al.* Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? // *Experiment. Clin. Endocrinol. Diabete.* 2006. V. 114. P. 366–370.
38. Eckstein A.E., Plicht M., Lex H. *et al.* Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 3464–3470.
39. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5497–5499.
40. Uddin J.M., Davies P.D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection // *Ophthalmol.* 2002. V. 109. P. 1183–1187.
41. Terwee C.B., Gerding M.N., Dekker F.W. *et al.* Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy // *Brit. J. of Ophthalmol.* 1998. V. 82. P. 773–779.
42. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M. *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach // *Brit. J. of Ophthalmol.* 1989. V. 73. P. 639–644.
43. Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M., Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients

- with Graves' ophthalmopathy // Clin. Endocrinol. (Oxford). 1997. V. 47. P. 9–14.
44. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment // Clin. Endocrinol. (Oxford). 2001. V. 55. P. 283–303.
45. Rose G.E. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of “hydraulic” disease // Eye. 2006. V. 20. P. 1178–1185.
46. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L. et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study // J. of Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. P. 3562–3567.
47. Macchia P.E., Bagattini M., Lupoli G. et al. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy // J. of Endocrinol. Investigat. 2001. V. 24. P. 152–158.
48. 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.
49. Kahaly G.J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M. Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy // J. of Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. P. 5234–5240.
50. Ng C.M., Yuen H.K.L., Choi K.L. et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study // Hong Kong Med. J. 2005. V. 11. P. 322–330.
51. Hart Frantzco R.H., Kendall–Taylor P., Crombie A., Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome // J. of Ocular Pharmacol. and Therapeut. 2005. V. 21. P. 328–336.
52. Soares-Welch C.V., Fatourech V., Bartley G.B. et al. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients // Am. J. of Ophthalmol. 2003. V. 136. P. 433–441.
53. Wakelkamp I.M., Baldeschi L., Saeed P. et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial // Clin. Endocrinol. (Oxford). 2005. V. 63. P. 323–328.
54. Akamizu T., Kaneko H., Noguchi N. et al. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy // Thyroid 2000. V. 10. P. 1123–1124.
55. Heinz C., Eckstein A., Steuhl H.P., Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in Graves' ophthalmopathy // Cornea. 2004. V. 23. P. 524–526.
56. Bartalena L., Marcocci C., Chiovato L. et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone // J. of Clin. Endocrinol. Metab. 1983. V. 56. P. 1139–1144.
57. Kahaly G., Schrezenmeir J., Krause U. et al. Ciclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study // Eur. J. of Clin. Investigat. 1986. V. 16. P. 415–422.
58. Prummel M.F., Mourits M.P., Berghout A. et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy // New England J. of Med. 1989. V. 321. P. 1353–1359.
59. 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.
60. Kung A.W., Michon J., Tai K.S., Chan F.L. The effect of somatostatin versus corticosteroids in the treatment of Graves' ophthalmopathy // Thyroid. 1996. V. 6. P. 381–384.
61. Kahaly G.J., Pitz S., Muller-Forell W., Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy // Clin. Experim. Immunol. 1996. V. 106. P. 197–202.
62. Marcocci C., Bartalena L., Panicucci M. et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study // Clin. Endocrinol. (Oxford). 1987. V. 27. P. 33–42.
63. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthrit. Rheumatol. 2001. V. 44. P. 1496–1503.
64. Compston J. on behalf of Guidelines Writing Group. Glucocorticoid-induced osteoporosis guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians of London, UK 2002.
65. Wiersinga W.M., Prummel M.F. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment // Trends in Endocrinol. Metab. 2002. V. 13. P. 280–287.
66. Weissel M., Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe eye disease // Thyroid. 2000. V. 10. P. 521.
67. 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 2004. V. 14. P. 403–406.
68. Le Moli R., Baldeschi L., Saeed P. et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy // Thyroid. 2007. V. 17. P. 357–362.
69. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L. et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // Thyroid. 2002. V. 12. P. 245–250.
70. Kahaly G.J., Rosler H.P., Pitz S., Hommel G. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial // J. of Clin. Endocrinol. Metabol. 2000. V. 85. P. 102–108.
71. Nakahara H., Noguchi S., Murakami N. et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy vs. 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids // Radiolog. 1995. V. 196. P. 857–862.
72. Mourits M.P., van Kempen-Harteveld M.L., Garcia M.B. et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study // Lancet 2000. V. 355. P. 1505–1509.
73. Prummel M.F., Terwee C.B., Gerding M.N. et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in

- patients with mild Graves' ophthalmopathy // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 15–20.
74. Gorman C.A., Garrity J.A., Fatourechi V. et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy // *Ophthalmol.* 2001. V. 108. P. 1523–1534.
75. Marquez S.D., Lum B.L., McDougall I.R. et al. Long-term results of irradiation for patients with Graves' ophthalmopathy // *Internat. J. of Radiat. Oncol. Biolog. and Phys.* 2001. V. 51. P. 766–774.
76. Marcocci C., Bartalena L., Rocchi R. et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 3561–3566.
77. Wakelkamp I.M., Tan H., Saeed P. et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study // *Ophthalmol.* 2004. V. 111. P. 1557–1562.
78. Robertson D.M., Buettner H., Gorman C.A. et al. Retinal microvascular abnormalities in patients treated with external radiation for Graves ophthalmopathy // *Archiv. of Ophthalmol.* 2003. V. 121. P. 652–657.
79. Wiersinga W.M. Management of Graves' ophthalmopathy // *Natur. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 3. P. 396–404.
80. Viebahn M., Marricks M.E., Osterloh M.D. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review // *Brit. J. of Ophthalmol.* 1991. V. 75. P. 29–32.
81. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of a prospective study // *J. of Endocrinol. Invest.* 1991. V. 14. P. 853–860.
82. Dickinson A.J., Vaidya B., Miller M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 5910–5915.
83. Wemeau J.L., Caron P., Beckers A. et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 841–848.
84. Stan M.N., Garrity J.A., Bradley E.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 4817–4824.
85. Chang T.-C., Liao S.L. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial // *J. of Endocrinol. Invest.* 2006. V. 29. P. 413–422.
86. Perros P., Weightman D.R., Crombie A.L., Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy // *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*. 1990. V. 122. P. 8–12.
87. Kahaly G., Lieb W., Muller-Forell W. et al. Ciamexone in endocrine orbitopathy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*. 1990. V. 122. P. 13–21.
88. Kahaly G., Pitz S., Muller-Forell W., Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy // *Clin. Experim. Immunol.* 1996. V. 106. P. 197–202.
89. Antonelli A., Saracino A., Alberti B. et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy // *Acta Endocrinol. (Copenhagen)* 1992. V. 126. P. 13–23.
90. Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study // *Eur. J. of Endocrinol.* 2007. V. 156. P. 33–40.
91. Paridaens D., van den Bosch W.A., van der Loos T.L. et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study // *Eye.* 2005. V. 19. P. 1286–1289.
92. Mourits P., Koornneef L., van Mourik-Noordenbos A.M. et al. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? // *Brit. J. of Ophthalmol.* 1990. V. 74. P. 481–483.
93. Baldeschi L., MacAndie K., Koetsier E. et al. The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in Graves' ophthalmopathy // *Am. J. of Ophthalmol.* 2007 (in press).
94. Baldeschi L. Decompression surgery for thyroid-related orbitopathy: state of the art and unresolved issues. In *Essentials in ophthalmology: orbit and oculoplastic*. Edn 9: Eds R. Guthoff // J. Katovitz. Berlin: Springer (in press).
95. Goldberg R.A., Christenbury J.D., Shorr N. Medial entropion following orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy // *Ophthalm. Plast. Reconstruct. Surg.* 1988. V. 4. P. 81–85.
96. Rose G.E., Lund V.J. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic "imploding antrum" (silent sinus syndrome) // *Ophthalmol.* 2003. V. 110. P. 819–826.
97. McCormick C.D., Bearden W.H., Hunts J.H., Anderson R.L. Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for Graves ophthalmopathy // *Ophthalm. Plast. Reconstruct. Surg.* 2004. V. 20. P. 347–351.
98. Carrasco J.R., Castillo I., Bolyk R. et al. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques // *Ophthalm. Plast. Reconstruct. Surg.* 2005. V. 21. P. 188–191.
99. Baldeschi L., Lupetti A., Vu P. et al. Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression // *Ophthalmol.* 2007. (Epub ahead of print.)
100. Baldeschi L., Wakelkamp I.M., Lindeboom R. et al. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients // *Ophthalmol.* 2006. V. 113. P. 874–878.
101. Baldeschi L., MacAndie K., Hintschich C. et al. The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia // *Am. J. of Ophthalmol.* 2005. V. 140. P. 642–647.
102. Wiersinga W.M., Prummel M.F., Terwee C.B. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life // *J. of Endocrinol. Invest.* 2004. V. 27. P. 259–264.
103. Kahaly G.J., Petrak F., Hardt J., Pitz S., Egle U.T. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2005. V. 63. P. 395–402.

104. *Wiersinga W.M.* Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects // *Pediatr. Endocr. Rev.* 2004. V. 1 (Suppl 3). P. 513–517.
105. *Krassas G.E., Gogakos A.* Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease – clinical, endocrine and therapeutic aspects // *J. of Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 19. P. 1193–1206.
106. *Krassas G.E., Segni M., Wiersinga W.M.* Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study // *Eur. J. of Endocrinol.* 2005. V. 153. P. 515–520.
107. *Krassas G.E., Wiersinga W.M.* Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens // *Eur. J. of Endocrinol.* 2006. V. 154. P. 777–780.
108. *Krassas G.E., Perros P.* Prevention of thyroid-associated ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007. V. 4. P. 218–224.
109. *Krassas G.E.* Thyroid eye disease in children and adolescents: new therapeutic approaches // *J. of Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 2001. V. 14. P. 97–100.