

Рекомендации по диагностике и лечению офтальмопатии Грейвса.

По материалам консенсуса Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO)

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, что на сегодняшний день в РФ помощь больным с тяжелой ЭОП на которую приходится до 2–5% случаев этого заболевания, находится на недостаточном уровне, что определяется плохим взаимодействием офтальмологов и эндокринологов. Так практически отсутствуют специализированные центры, где такие пациенты могут получить комплексное лечение, включая хирургическое.

Наряду с этим, в западноевропейских странах и США эта проблема в последнее десятилетие получила значительное развитие. На мой 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 стала выходить пульс-терапия глюкокортикоидами и хирургическое лечение. Значительный вклад в этот прогресс внесла организованная недавно Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO).

В июле этого года на сайте Европейской Тиреоидологической 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 (ЭОП) для многих пациентов с болезнью Грейвса (БГ) является наибольшей проблемой. ЭОП — наиболее частое и наиболее важное экстращитовидное проявление БГ. Тем не менее, ЭОП, в части случаев, 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. Представленный 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, объединившихся 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 дальнейшего рассмотрения. Поиск литературы проводился в сети MEDLINE по следующим ключевым словам: офтальмопатия или орбитопатия Грейвса, тиреоид-ассоциированная 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 (АНСРР — *Agency for Health Care Policy and Research*), а ныне Агентством по изучению качества медицинского обслуживания (АНРК- *Agency for Healthcare Research and Quality*) (www.ahrq.gov) (табл. А).

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

1. Уровни доказательности (АНСРР, 1992)

Уровень	Классы доказательств
Ia	Доказательность, основанная на мет-анализе 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 (АНРК, 1994)

Уровень рекомендации	Уровни доказательности	Описание
A	Ia, Ib	Требует по крайней мере одно рандомизированного исследования хорошего качества и последовательности
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях

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 мало эффективно.
- 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](#).

табл. 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,С).

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

- 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,С);
- во всех остальных случаях должен быть проведен скрининг согласно представленному ниже протоколу (IV,С) (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).

Состояниями, не требующими экстренной консультации в специализированном центре, является наличие одного из следующих состояний:

СИМПТОМЫ:

- светобоязнь, причиняющая беспокойство или прогрессирующая в течение последних 1–2 месяцев;
- 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 месяцев;
- изменение внешнего вида глаз, причиняющее беспокойство;
- двоение, причиняющее беспокойство или прогрессирующее.

признаки:

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

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

Курение и ЭОП (табл. 2)

а) Имеется ли связь между курением, 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].
- Курение, вероятно, увеличивает риск прогрессирования ЭОП после лечения тиреотоксикоза радиоактивным ^{131}I [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].

табл. 2. Курение и ЭОП

Все пациенты с БГ должны быть информированы о высоком риске развития ЭОП у курящих (IV,С), 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 ^{131}I (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, С).

Лечение тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП (табл. 3)

а) Влияет ли коррекция функции щитовидной железы 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].

б) Влияет ли выбор метода лечения тиреотоксикоза на течение ЭОП?

- Ни тиреостатики [26, 29, 32], ни тиреоидэктомия не оказывают влияние 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 влияние на исход ЭОП.
- 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 месяцев) 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].

табл. 3 Лечение тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП

У всех пациентов с ЭОП необходимо стремиться к достаточно быстрому достижению эутиреоза (Ш, 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 недели) (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 (Ib, В) и других факторов риска прогрессирования ЭОП (курение) (IV, С).

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 удастся 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].

табл. 4. Симптоматическое лечение ЭОП

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

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

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

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 вопроса 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.

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

(а) **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 карункулы.

ЭОП считается активной при 3 и более баллах.

(b) **оценка тяжести ЭОП:**

- измерение ширины глазной щели (расстояние между краями век) у пациентов в положении сидя, с фиксацией взора прямо вдаль;
- отек век (отсутствует/сомнительный, умеренный, тяжелый)¹;
- покраснение век (есть/нет)¹;
- инъекция конъюнктивы (есть/нет)¹;
- хемоз (есть/нет)¹;
- воспаление карункулы (есть/нет)¹;
- экзофтальм (измеряется в мм с помощью одного и того же экзофтальмометра Гертеля и с наблюдением одного и того же срединного межглазного расстояния у конкретного пациента);
- субъективная оценка диплопии (0= нет диплопии; 1= возникает периодически, т.е. при взгляде прямо только при усталости и пробуждении; 2= непостоянная, только при взгляде в одну сторону; 3= постоянная, т.е. 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)).

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].

Табл. 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.

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

1. 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 яблока, ухудшение зрения при изменении положения тела и др. [45].
- Необходимо раннее выявление и лечение вышеупомянутых нозологических форм [1]. В таблице 1 представлены критерии ЭОП, угрожающей потерей зрения.

2. 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 недели [51].
- Рецидив оптической нейропатии может развиваться 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 косоглазия, 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].

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

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

- 15 мг/кг веса 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла; при этом каждый цикл состоит из 2-х инфузий, проводившихся через день с 2-х недельным интервалом.
- 20 Грей (Гр), разделенных на 10 доз по 2 Гр в течение 2 недель.
- 100 мг ежедневно в течение 1 недели, затем еженедельное уменьшение дозы до 25 мг в день и последующее снижение дозы на 5 мг каждые 2 недели.
- 1гр. в течение 2-х последовательных дней недели⁻¹ в течение 6 недель.
- 60–80 мг ежедневно, с уменьшением дозы в течение 4–6 месяцев.
- 500 мг через день в течение 2 дней, с последующим назначением преднизолона per os 40 мг в день в течение 1 недели, 30 мг в течение 1 недели, 20 мг в течение 1 недели, 10 мг в течение 1 недели; Этот цикл был повторен дважды с последующим назначением 10 мг в течение 4 недель, с последующим снижением и отменой препарата через 2 недели.
- 60 мг ежедневно в течение 2 недель, затем 40 мг в течение 2 недель, 30 мг в течение 4 недель и 20 мг в течение 4 недель, с постепенным снижением дозы и отменой препарата через 8 недель.
- 500 мг однократно в неделю в течение 6 недель, 250 мг однократно в неделю в течение 6 недель. Общий период наблюдения- 12 недель.
- стартовая доза 100 мг в день, с последующим снижением на 10 мг в неделю. Общий период наблюдения- 12 недель.
- 500 мг в течение 3 последовательных дней, с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг веса в течение 4 недель, с последующим снижением на 5 мг каждую неделю.

Табл. 7. Лечение оптической нейропатии

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

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

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

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

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

3. Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения

- В случае тяжелого, угрожающего потери зрения, повреждения роговицы, при неполном смыкании век, показано ежечасное использование глазных мазей (не содержащих консерванты). 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 блефарорографии 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].

Табл. 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, блефарорографию и другие временные меры до заживления роговицы (IV, C);
- При неэффективности вышеуказанных мер необходимо решение вопроса о системном назначении ГК или проведении декомпрессии орбиты (IV, C);
- При перфорации/изъязвлении роговицы к терапии присоединяют антибактериальные препараты и решают вопрос об экстренной кератопластики или gluing (IV, C);
- При стабилизации процесса необходимо продолжить лечение, направленное на улучшение смыкания век, с целью предотвратить дальнейшее повреждение роговицы (IV, C).

Лечение умеренно тяжелой ЭОП (табл. 9, 10)

1. 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.

2. Консервативное лечение умеренно тяжелой ЭОП

- **Глюкокортикоиды (ГК).** ГК могут назначаться в/в, перорально, локально (ретробульбарно или субконъюнктивально) [34]. При **пероральном приеме** ГК необходимо назначать в достаточно большой дозе на длительный период времени. Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось. Однако, 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. Частой проблемой 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%; табл. В) [3, 4, 46–50, 65]. В настоящее время не доказано преимущество какого-либо режима в/в введения ГК (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 грамм [68].
- **Рентгенотерапия на область орбит.** По данным открытых исследований эффективность рентгенотерапии (РТ) составляет около 60% [3, 4, 65]. Обычно используется следующая схема РТ: 20 Грей (Гр) на орбиту, разделенных на 10 доз в течение 2 недель [69]. Тем не менее, режим с облучением по 1 Гр в неделю в течение 20 недель 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 составляет больших трудностей. Ретинальные микрососудистые аномалии были обнаружены у небольшого количества 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 факта 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 каждый 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], цимексоном [87] и в/в иммуноглобулинами (Ig) [88, 89]. Два исследования показали преимущество комбинации пероральных ГК с циклоспорином [57, 58]. Некоторые открытые исследования показали потенциальную эффективность иммуномодуляторов, таких как ритуксимаб [90], этанерцепт [91]. Хотя рандомизированных клинических исследований в достаточной мере не проводилось.

3. 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 о том, что рентген-индуцированный фиброз может уменьшить эластичность тканей глаза и, следовательно, снизить эффективность последующей терапии, не доказано [92, 93].

Табл. 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 гр. (III, B).

До назначения пульс терапии необходимо исключить нарушение функции печени, АГ, язву желудка и 12-перстной кишки, 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. РТ 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 недостаточно рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущество комбинации в/в ГК и РТ, по сравнению с монотерапией в/в ГК (IV, C).

4. Какова роль хирургии в лечении умеренной ЭОП?

- Реконструктивная хирургия включает в себя следующие процедуры: а) декомпрессию орбиты при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли/дискомфорте и ощущении «песка в глазах», ассоциированным с экзофтальмом [94], б) коррекцию

косоглазия, с) вмешательства на веках, и d) блефаропластику, 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].

табл. 10. Хирургическое лечение ЭОП умеренной тяжести

Время и последовательность хирургического вмешательства должны быть тщательно запланированы (IV, C).

При хирургической коррекции ЭОП необходимо соблюдать установленный порядок действий: декомпрессия орбиты, хирургия косоглазия, вмешательство на веках одновременно или с последующей блефаропластикой (III, B).

Реконструктивную декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов с эутиреоидом и неактивной (по крайней мере, в течение 6 месяцев) ЭОП (III, B).

Реконструктивная хирургия проводится только в специализированных центрах (IV, C).

5. 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)

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 (табл. 4).

Является ли выжидательно-наблюдательная тактика целесообразной?

- ЭОП — самолимитирующееся заболевание. Для большинства пациентов с легкой ЭОП, особенно с удовлетворительным качеством жизни (согласно опроснику EUGOGO (www.eugogo.org)), целесообразным является наблюдение без какого либо активного вмешательства.

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.

табл. 11. Лечение лёгкой ЭОП

ГК редко применяются при легкой ЭОП, т.к. 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).

2. Отдельные ситуации (табл. 12, 13)

1. 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](#)], по крайней мере, при использовании высоких суммарных доз (20 Гр).
- СД и/или АГ не являются абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению ЭОП.

табл. 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).

2. Наиболее эффективные методы лечения ЭОП у детей.

- ЭОП редкое явление у детей, вследствие низкой заболеваемости БГ у этой возрастной группе. Но если ЭОП все-таки появляется, то в большинстве случаев она имеет достаточно легкое течение, склонная к стабилизации и к самопроизвольной ремиссии без лечения [[105](#)].
- Крайне важно достижение и поддержание стойкого эутиреоза.
- Вероятно, курение (как активное, так, возможно, и пассивное) оказывает негативное влияние у детей, как 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 в недостаточном количестве [[109](#)].
- Хирургическое лечение необходимо при тяжелом экзофтальме, но в большинстве случаев достаточно консервативной терапии и выжидательно-наблюдательной тактики.

табл. 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, С).

Детям противопоказана РТ (IV, С).

Необходимо избегать активного и, возможно, пассивного курения (IV, С).

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ КОНСЕНСУСА

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.
- У пациентов с угрозой потерей зрения терапией первого выбора является в/в введение ГК. При недостаточной эффективности через 1–2 недели лечения необходимо провести экстренную декомпрессию орбиты.
- Методом выбора при ЭОП умеренной тяжести является 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.

У пациентов с легкой ЭОП целесообразным является выжидательно-наблюдательная тактика и местная терапия. Тем не менее, в случае значительного снижения качества жизни, мо ЛИТЕРАТУРА

1. [^](#) Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology* — 2006; 155; 387–389.
2. [^](#) Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *European Journal of Endocrinology* — 2006; 155; 207–211.
3. [^](#) Bartalena L, Pinchera A & Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews* — 2000; 21; 168–199.
4. [^](#) Perros P., Dickinson AJ. Ophthalmopathy. In Werner's & Ingbar's *The Thyroid — A Fundamental and Clinical Text*, edn 9, ch 23B pp 474–487. Eds. LE Braverman & RD Utiger. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. [^](#) Weetman AP. Graves' disease. *New England Journal of Medicine* — 2000; 343; 1237–1248.
6. [^](#) Wiersinga WM., Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy — current understanding. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2001; 86; 501–503.

7. [^](#) Ludgate M., Baker G. Inducing Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* -2004; 27; 211–215.
8. [^](#) Lazarus JH., Marino M. Orbit-thyroid relationship. In *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Eds. WM Wiersinga & G Kahaly. Basel: Karger, 2007.
9. [^](#) Orgiazzi J. Pathogenesis. In *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Eds. WM Wiersinga & G Kahaly. Basel: Karger, 2007.
10. [^](#) Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A., Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* -2004; 27; 288–294.
11. [^](#) Wiersinga WM., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* — 2002; 12; 855–860.
12. [^](#) Bartalena L, Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *European Journal of Endocrinology* — 2002; 146; 457–461.
13. [^](#) Hagg E., Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *British Medical Journal* — 1987; 295; 634–635.
14. [^](#) Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* — 1989; 12; 733–737.
15. [^](#) Shine B, Fells P, Edwards OM., Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* — 1990; 335; 1261–1264.
16. [^](#) Prummel MF., Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *Journal of American Medical Association* — 1993; 269; 479–482.
17. [^](#) Winsa B, Mandahl A., Karlsson FA. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* — 1993; 128; 156–60.
18. [^](#) O'Hare JA., Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease. *European Journal of Internal Medicine* — 1993; 4; 289–292.
19. [^](#) Nunery WR, Martin RT, Heinz GW., Gavin TJ. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery* — 1993; 9; 77–82.
20. [^](#) Pfeilschifter J., Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 1996; 45; 477–481.
21. [^](#) Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders — a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* — 2002; 146; 153–161.
22. [^](#) Hegedus L, Brix TH., Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* — 2004; 27; 265–271.
23. [^](#) Thornton J, Kelly SP, Harrison RA., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* — 2006; 20; 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 Journal of Medicine* — 1989; 321; 1349–1352.
25. [^](#) Tallstedt L, Lundell G, Terring O, et al. *New England Journal of Medicine* — 1992; 326; 1733–1738.
26. [^](#) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy *New England Journal of Medicine* — 1998; 338; 73–78.
27. [^](#) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* — 1998; 129; 632–635.
28. [^](#) Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* — 2004; 87; 773–776.
29. [^](#) Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* — 1989; 121 (Suppl. 2); 185–189.
30. [^](#) Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Archives of Internal Medicine* — 1990; 150; 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? *European Journal of Endocrinology* — 1994; 130; 494–497.
32. [^](#) Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* — 1992; 2; 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. *Clinical Endocrinology* — 1999; 51; 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2007; 92; 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; 15; 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* -2005; 90; 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? *Experimental Clinical Endocrinology & Diabetes* — 2006; 114; 366–370.
38. [^](#) Eckstein AE, 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2006; 91; 3464–3470.
39. [^](#) Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2005; 90; 5497–5499.
40. [^](#) Uddin JM., Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* — 2002; 109; 1183–1187.
41. [^](#) Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* — 1998; 82; 773–779.
42. [^](#) Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *British Journal of Ophthalmology* — 1989; 73; 639–644.
43. [^](#) Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM., Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 1997; 47; 9–14.
44. [^](#) Dickinson AJ., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 2001; 55; 283–303.
45. [^](#) Rose GE. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of «hydraulic» disease. *Eye* — 2006; 20; 1178–1185.
46. [^](#) Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2001; 86; 3562–3567.
47. [^](#) Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, et al. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* — 2001; 24; 152 -58.
48. [^](#) Kauppinen-Makelin R, Karmi A, Leinonen E, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* — 2002; 80; 316–321.

49. [^](#) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G., Dittmar M. Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2005; 90; 5234–5240.
50. [^](#) Ng CM, Yuen HKL, Choi KL, 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 Medical Journal* — 2005; 11; 322–330.
51. [^](#) Hart Frantzco RH, Kendall-Taylor P, Crombie A., Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* — 2005; 21; 328–336.
52. [^](#) Soares-Welch CV, Fatourehchi V, Bartley GB, et al. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients. *American Journal of Ophthalmology* — 2003; 136; 433–41
53. [^](#) Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 2005; 63; 323–328.
54. [^](#) Akamizu T, Kaneko H, Noguchi N, et al. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* — 2000; 10; 1123–1124.
55. [^](#) Heinz C, Eckstein A, Steuhl HP., Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in Graves' ophthalmopathy. *Cornea* -2004; 23; 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 1983; 56; 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. *European Journal of Clinical Investigation* — 1986; 16; 415–422.
58. [^](#) Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* — 1989; 321; 1353–1359.
59. [^](#) Prummel MF, Mourits MP, Blank L, et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* — 1993; 342; 949–954.
60. [^](#) Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin versus corticosteroids in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* — 1996; 6; 381–384.
61. [^](#) Kahaly GJ, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical & Experimental Immunology* — 1996; 106; 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. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 1987; 27; 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. *Arthritis & Rheumatology* — 2001; 44; 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 WM & Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism* — 2002; 13; 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; 10; 521.
67. [^](#) Marino M, Morabito E, Brunetto MR, et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* — 2004; 14; 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; 17; 357–362.

69. [^](#) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* — 2002; 12; 245–250.
70. [^](#) Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2000; 85; 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. *Radiology* — 1995; 196; 857–862.
72. [^](#) Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* — 2000; 355; 1505–1509.
73. [^](#) Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2004; 89; 15–20.
74. [^](#) Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* — 2001; 108; 1523–1534.
75. [^](#) Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, et al. Long-term results of irradiation for patients with Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* — 2001; 51; 766–774.
76. [^](#) Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2003; 88; 3561–3566.
77. [^](#) Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy : is it safe ? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* — 2004; 111; 1557–1562.
78. [^](#) Robertson DM, Buettner H, Gorman CA, et al. Retinal microvascular abnormalities in patients treated with external radiation for Graves ophthalmopathy. *Archives of Ophthalmology* — 2003; 121; 652–657.
79. [^](#) Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* — 2007; 3; 396–404.
80. [^](#) Viebahn M, Marricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *British Journal of Ophthalmology* — 1991; 75; 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. *Journal of Endocrinological Investigation* — 1991; 14; 853–860.
82. [^](#) Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2004; 89; 5910–5915.
83. [^](#) Wemeau JL, 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2005; 90; 841–848.
84. [^](#) Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* — 2006; 91; 4817–4824.
85. [^](#) Chang T-C., Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy : a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Endocrinological Investigation* — 2006; 29; 413–422.
86. [^](#) Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* — 1990; 122; 8–12.
87. [^](#) Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W, et al. Ciamexone in endocrine orbitopathy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* — 1990; 122; 13–21.

88. [^](#) Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical & Experimental Immunology* — 1996; 106; 197–202
89. [^](#) Antonelli A, Saracino A, Alberti B, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinologia (Copenhagen)* — 1992; 126; 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. *European Journal of Endocrinology* — 2007; 156; 33–40.
91. [^](#) Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* — 2005; 19; 1286–1289.
92. [^](#) Mourits P, Koornneef L, van Mourik-Noordenbos AM, et al. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *British Journal of Ophthalmology* — 1990; 74; 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. *American Journal of Ophthalmology* — 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 RA, Christenbury JD, Shorr N. Medial entropion following orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery* — 1988; 4; 81–85
96. [^](#) Rose GE., Lund VJ. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic «imploding antrum» (silent sinus syndrome). *Ophthalmology* — 2003; 110; 819–826.
97. [^](#) McCormick CD, Bearden WH, Hunts JH, Anderson RL. Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for Graves ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery* — 2004; 20; 347–351.
98. [^](#) Carrasco JR, Castillo I, Bolyk R, et al. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery* — 2005; 21; 188–191.
99. [^](#) Baldeschi L, Lupetti A, Vu P, et al. Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression. *Ophthalmology* — 2007 (Epub ahead of print).
100. [^](#) Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R, et al. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* — 2006; 113; 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. *American Journal of Ophthalmology* — 2005; 140; 642–647.
102. [^](#) Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *Journal of Endocrinological Investigation* — 2004; 27; 259–264.
103. [^](#) Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 2005; 63; 395–402.
104. [^](#) Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatric Endocrine Reviews* — 2004; 1 (suppl 3); 513–517.
105. [^](#) Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease — clinical, endocrine and therapeutic aspects. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* — 2006; 19; 1193–1206.
106. [^](#) Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *European Journal of Endocrinology* — 2005; 153; 515–520.
107. [^](#) Krassas GE, Wiersinga WM. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *European Journal of Endocrinology* — 2006; 154; 777–780.

108. [^](#) Krassas GE, Perros P. Prevention of thyroid-associated ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors. *Pediatric Endocrinology Reviews* — 2007; 4; 218–224.
109. [^](#) Krassas GE. Thyroid eye disease in children and adolescents: new therapeutic approaches. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* — 2001; 14; 97–100.
- жет применяться реконструктивная хирургия.