

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ**  
**МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**  
**«АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ – ОФТАЛЬМОЛОГОВ»**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ**  
**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**  
**ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ**  
**ПРИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ**  
**ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Москва 2014 г.**

*Утверждены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (25-28 мая 2014г.)*

## Содержание:

	Состав экспертной рабочей группы	3
	Рецензенты	4
	Список сокращений	5
1.	Методология	6
2.	Определение	8
3.	Диагностика диффузного токсического зоба	10
4.	Лечение диффузного токсического зоба	12
4.1.	Влияние коррекции функции щитовидной железы на ЭОП	12
4.2.	Влияние метода лечения тиреотоксикоза на течение ЭОП	12
4.3.1	Консервативное лечение ДТЗ	13
4.3.2	Терапия радиоактивным йодом ДТЗ	13
4.4.	Хирургическое лечение	14
5	Диагностика эндокринной офтальмопатии	15
5.1.	Классификации ЭОП	16
5.2.	Оценка активности и тяжести ЭОП	17
5.3	Диагностика ЭОП в специализированных центрах	17
6	Лечение ЭОП	18
6.1.	Симптоматическое лечение ЭОП	18
6.2.	Лечение легкой неактивной ЭОП	19
6.3.	Лечение ЭОП в специализированных центрах (активной ЭОП)	19
6.3.1.	Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) ЭОП	20
6.3.1.1	Лечение оптической нейропатии	21
6.3.1.2	Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения	22
6.3.2	Лечение ЭОП средней тяжести	22
6.4.	Лучевая терапия на область орбит	24
6.5.	Терапия отчаяния или терапия с недоказанной эффективностью	24
6.6	Хирургическое лечение ЭОП	24
6.6.1	Хирургическое лечение ЭОП умеренной тяжести	24
6.7	Алгоритм лечения эндокринной офтальмопатии	27
7	Лечение ЭОП и сопутствующие заболевания	28
8.	Влияние курения на распространенность, тяжесть и прогрессирование ЭОП	28
9.	Заключение	29
	Список литературы	30

### Состав экспертной рабочей группы

ЭНДОКРИНОЛОГИ		ОФТАЛЬМОЛОГИ	
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения России	Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беловалова И.М., Румянцев П.О., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Шеремета М.С.	ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России	Нероев В.В. Катаргина Л.А. Саакян С.В. Пантелеева О.Г. Вальский В.В.
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»	Петунина Н.А.	ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России	Атарщиков Д.С., Бессмертная Е.Г., Липатов Д.В.
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»	Гринева Е.Н.	ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России	Астахов Ю.С.
Нижегородская государственная медицинская академия	Стронгин Л.Г.	ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России	Сейдашева Э.И.
		ГБОУ ВПО «Ижевская Государственная медицинская академия» Минздрава России	Жаров В.В.
		ГУЗ «Самарская областная офтальмологическая больница им. Т.И.Ерошевского»	Золотарев А.В.
		ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ "Краевая клиническая больница №2"	Догадова Л.И.

**Контактная информация:**

**Свириденко Наталья Юрьевна** – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11, E-mail: Natsvir@nm.ru

**Пантелеева Ольга Геннадьевна** - 105062, Москва, Садовая-Черногрязская, д. 14/19,  
E-mail: olgpanteleeva@yandex.ru

**Рецензенты:**

**Аметов А.С.**

д. м.н., профессор, заведующий кафедрой  
эндокринологии, диабетологии и  
эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО

**Анциферов М.Б.**

д.м.н., профессор, главный эндокринолог  
г. Москвы, Главный врач Эндокринологического  
диспансера Департамента здравоохранения  
г. Москвы

**Мкртумян А.М.**

д. м.н., профессор, заведующий кафедрой  
эндокринологии, диабетологии МГ МСУ

**Суплотова Л.А**

д.м.н., профессор, главный эндокринолог  
Тюменской области, проректор по учебной  
работе ТГМА, зав. курсом эндокринологии  
кафедры терапии ФПК и ППС

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
ДТЗ	Диффузный токсический зоб
ЗН	Зрительный нерв
КТ	Компьютерная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
РБК	Ретробульбарная клетчатка
РЙТ	Радиойодтерапия
pTTH	Рецептор тиреотропного гормона
РФП	Радиофармпрепарат
свТ <sub>3</sub>	Свободный трийодтиронин
свТ <sub>4</sub>	Свободный тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭОМ	Экстраокулярные мышцы
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии [Clinical Activity Score]
EUGOGO	Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии
<sup>131</sup> I	Радиоактивный йод
<sup>99m</sup> Tc	Изотоп технеция

ЭОП — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии. В настоящее время помощь больным с ЭОП недостаточна именно вследствие плохого взаимодействия офтальмологов и эндокринологов. В России практически отсутствуют специализированные центры, где пациенты с ЭОП могут получить комплексное лечение, включая хирургическое. Поздняя диагностика, позднее обращение за квалифицированной помощью, отсутствие стойкой компенсации функциональных нарушений щитовидной железы, ошибки в определении фазы заболевания и выборе метода лечения, отсутствие преемственности и согласованности между офтальмологами и эндокринологами определяют низкую эффективность лечения ЭОП. Отсутствие единых подходов к диагностике и лечению ЭОП, необходимость включить опыт международных центров по решению проблем ЭОП в отечественную практику, объединить усилия разных специалистов (эндокринологов, офтальмологов, радиологов, эндокринных хирургов, нейрохирургов) в решении проблем ЭОП явились предпосылками для создания данных рекомендаций.

## **1. Методология.**

**Методы, использованные для сбора /селекции доказательств:** поиск в электронной базе данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (таблица 1).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:** При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат

изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

В работе использованы: Консенсус Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) – 2006, материалы Европейской Тиреологической Ассоциации (ETA) - 2005, материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской Тиреологической Ассоциации и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов - 2011г.; Клинические рекомендации Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности – 2012, систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблица 1.

**Уровни доказательности (1) и уровень рекомендаций (2)**

<b>1. Уровни доказательности</b> (Агентство по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР 1992))		
Ia	Доказательность, основанная на мета-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	
<b>2. Уровень рекомендации</b> (рекомендаций Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРК 1994))		
<b>Уровень рекомендации</b>	<b>Уровни доказательности</b>	<b>Описание</b>
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на

		одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
В	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):** Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:** Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

**Описание метода валидации рекомендаций:** Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей-офтальмологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультации и экспертная оценка:** Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Основные рекомендации:** Сила рекомендаций (А-С), уровни доказательств (Iаb, IIаb, III, IV) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## 2. Определение

ЭОП (код МКБ – Н06.2) является одной из сложных патологий в эндокринологии и офтальмологии. Частота развития клинически выраженной ЭОП при ДТЗ составляет 30-50%. Доказано, что реальная частота ЭОП у пациентов с ДТЗ намного выше, если учитывать долю субклинических форм. Развитие ЭОП сопровождается патологическими изменениями в мягких тканях орбиты: РБК, ЭОМ, вовлечением ЗН и роговицы, а также придаточного аппарата глаза (век, конъюнктивы, слезного мясца, слезной железы). Крайне тяжелое течение ЭОП развивается примерно в 5% случаях. Патогенез заболевания мало изучен, что определяет отсутствие единых подходов к диагностике и лечению данной патологии. Предполагается, что патогенетические механизмы возможного прогрессирования ЭОП могут быть связаны с активацией аутоиммунных процессов в орбитальных тканях вследствие рецидива тиреотоксикоза или высокого уровня антител к рТТГ. Нарушение функции ЩЖ оказывает отрицательный эффект на течение ЭОП, поэтому необходимость компенсации тиреотоксикоза, равно как и гипотиреоза не вызывает сомнений. Вместе с тем, при выборе способа лечения ДТЗ (код МКБ – Е 05.0) не всегда учитывается состояние органа зрения. Активно дискутируется возможность влияния радиойодтерапии ДТЗ на течение ЭОП. Имеются сообщения о том, что радиойодтерапия провоцирует развитие и ухудшает течение ЭОП. Значительное улучшение исходов активной ЭОП отмечено после тотальной тиреоидной аблации (предельно-субтотальной тиреоидэктомии и последующей радиойодтерапии) и внутривенного введения глюкокортикоидов.

По современным представлениям ЭОП – это аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией щитовидной железы. В 80% случаев ЭОП развивается на фоне ДТЗ. ЭОП может возникать как до появления функциональных нарушений щитовидной железы (26,3%), так и на фоне манифестации тиреотоксикоза (18,4%), или во время пребывания пациента в эутиреозе после медикаментозной коррекции. ЭОП может протекать и без тиреотоксикоза. Это так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса – ЭОП на фоне клинического эутиреоза и нормальных уровней тиреоидных гормонов и ТТГ при отсутствии ДТЗ в анамнезе.

Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. "Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова)" (код МКБ – Е 05.0) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся пора-

жением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (ЭОП, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза (**уровень А-Ia**). В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.

**Эпидемиология.** ЭОП возникает в любом возрасте. Женщины болеют в 2-5 раз чаще, чем мужчины. Пики развития заболевания приходятся на 40 — 44 и на 60 — 64 года у женщин. У мужчин на 45—49 и на 65 — 69 лет. Согласно данным G. Bartley (1994), ежегодно ЭОП диагностируется у 16 женщин, и у 2,9 мужчин на 100 000 населения. С появлением новых методов исследования, диагностика ЭОП улучшилась, и, соответственно, частота выявления заболевания возросла. ЭОП может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, как эндокринной, так и неэндокринной. В 95% случаев ЭОП развивается на фоне ДТЗ, в 5% случаев - на фоне аутоиммунного тиреоидита.

### 3. Диагностика диффузного токсического зоба

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (низкого содержания ТТГ в крови и высокого уровня свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub>).

Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление осложнений тиреотоксикоза и экстратиреоидной патологией (ЭОП, претибиальная микседема, акропатия).

**Клиническая картина.** Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий развивается не только у лиц с манифестным, но и у лиц с субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существую-

щем тиреотоксикозе у больных может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Выделяют 3 степени тяжести тиреотоксикоза [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000] (таблица 2).

**Таблица 2. Степени тяжести тиреотоксикоза**

Степень тяжести	Критерии
<b>Субклинический тиреотоксикоз</b>	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4 и свТ3
<b>Манифестный тиреотоксикоз</b>	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги - сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ4 и/или свТ3
<b>Осложненный тиреотоксикоз</b>	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

При подозрении на функциональные нарушения ЩЖ пациент направляется на исследование базального уровня ТТГ (**уровень А-Ia**). Направить на исследование ТТГ может врач любой специальности. При отклонении уровня ТТГ от нормальных значений пациент направляется на консультацию к эндокринологу.

**Исследование функциональной активности ЩЖ** проводится на основании определения базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3.

Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой ( $< 0.1$  мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено (**уровень А-Ia**). У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови (**уровень А-Ia**). Такое состояние расценивается как “субклинический” тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов).

**Исследование иммунологических маркеров.** Антитела к рТТГ выявляются у 99 - 100% больных ДТЗ (**уровень А - Ia**). В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать (**уровень В-III**).

**Рутинное определение** уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется (**уровень В -IIa**).

**Методы визуализации:** УЗИ, цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия щитовидной железы, рентгенологическое исследование, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

С помощью **УЗИ** определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при ДТЗ равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено (**уровень В-Шб**).

**Сцинтиграфия ЩЖ** чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция -  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$  (**уровень В-Шб**).  $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани. Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загроудинного зоба (**уровень В-Ша**).

Проведение **КТ** и **МРТ**, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогают диагностировать загроудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода (**уровень В-Па**).

## **4. Лечение диффузного токсического зоба**

### **4.1. Влияние коррекции функции щитовидной железы на ЭОП.**

Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ЭОП, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки (**В-Ш**). У пациентов с неконтролируемой дисфункцией ЩЖ (как с гипер-, так и с гипотиреозом) более вероятно тяжелое течение ЭОП по сравнению с эутиреоидными пациентами .

### **4.2. Влияние метода лечения тиреотоксикоза на течение ЭОП.**

**Целью лечения ДТЗ** является устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания (стойкое сохранение эутиреоидного состояния после отмены тиреостатиков).

### **4.3. Методы лечения тиреотоксикоза:**

- консервативное (прием анти тиреоидных препаратов)
- оперативное (тиреоидэктомия)

- лечение радиоактивным йодом.

#### **4.3. 1. Консервативное лечение ДТЗ.**

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиойодотерапией, а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного курса лечения в течение 12 – 18 месяцев, который, в некоторых случаях, приводит к стойкой ремиссии (**уровень В-Пб**). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с фибрилляция предсердий (**уровень В-Пб**). Важным условием планирования длительной тиростатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

Тиамазол (тирозол, мерказолил) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу) (**уровень С-IV**). Тиреостатическую терапию у пациентов с ДТЗ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай» (**уровень С-IV**). Поддержание стойкого эутиреоидного состояния при проведении консервативного лечения является профилактикой прогрессирования ЭОП (**уровень В-III**). Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ (**уровень С-IV**). При правильно проведенном лечении (стойкое эутиреоидное состояние на фоне тиреостатиков) частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более (**уровень В-III**). Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиойодтерапии или тиреоидэктомии.

#### **4.3.2. Терапия радиоактивным йодом ДТЗ.**

РЙТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А-Ia**).

Радиойодтерапию можно рекомендовать пациентам с ДТЗ и ЭОП при условии достижения стойкого эутиреоидного состояния в пострadiационном периоде на фоне заместительной терапии левотироксином (**уровень С-IV**). Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения  $^{131}\text{I}$ . До проведения РЙТ пациента с ДТЗ и ЭОП консультирует радиолог, эндокринолог и офтальмолог с целью открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки. Целью радиойодтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния (**уровень В-IIIb**). При ДТЗ и ЭОП надлежащая активность  $^{131}\text{I}$  должна быть назначена однократно (обычно 10-15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза. У пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии  $^{131}\text{I}$  необходимо провести тест на беременность (**уровень А-Ib**).

При активной ЭОП (CAS= 3,4) после терапии  $^{131}\text{I}$  необходимо провести курс терапии глюкокортикоидами (в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут преднизолона ежедневно) в течение 1–3 дней с постепенным снижением дозы (в течение 2 месяцев) и последующей отменой препарата (**уровень А-Ia**). При неактивной ЭОП после терапии  $^{131}\text{I}$  курс глюкокортикоидов не проводится, особенно при отсутствии гипотиреоза (**уровень В-IIIb**) и других факторов риска прогрессирования ЭОП (курение) (**уровень С-IV**). Пациентам с тяжелым течением ЭОП и угрозой потери зрения проведение РЙТ противопоказано (**уровень В-III**). Следует отметить, что при проведении лечения ЭОП необходим индивидуальный подход.

#### 4.4. Хирургическое лечение.

**Оперативное лечение** показано при загрудинном расположении зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, отказе пациента от РЙТ. Предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия являются методом выбора хирургического лечения ДТЗ с целью профилактики реактивации и прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (**уровень С-IV**). Если операция выбрана в качестве лечения ДТЗ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии. Перед проведением тиреоидэктомии у пациента необходимо достигнуть эутиреоидное состояние на фоне терапии тиамазолом (нормальный уровень свТЗ, свТ4). Препараты левотироксина (эутирокс, L-тироксин) назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1,7 мкг/кг веса пациента. Определить уровень ТТГ следует через 4-6 недель после операции. При планировании оперативного лечения ДТЗ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой ЭОП (CAS<3) предварительная подготовка не требуется, назначается только симптомати-

ческое лечение (**уровень В-Шб**). В активную фазу ( $CAS \geq 3$ ) до проведения хирургического лечения необходимо лечение глюкокортикоидами (пульс-терапия или пероральный прием) (**уровень С-IV**).

Способ лечения тиреотоксикоза (тиреостатики,  $^{131}\text{I}$  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) (**уровень С-IV**), особенно в начале лечения.

ЭОП может развиваться при аутоиммунном тиреоидите и гипотиреозе, а также при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции ЩЖ. При гипотиреозе назначаются препараты левотироксина (эутирокс, L-тироксин) из расчета, ориентировочно, 1.7 мкг/кг веса пациента. При эутиреозе исследуется уровень ТТГ в динамике (1 раз в 6 месяцев).

## 5. Диагностика эндокринной офтальмопатии

**Первичное звено: врачи общей практики, эндокринологи, офтальмологи, не специализирующиеся на лечении ЭОП.**

Диагностика эндокринной офтальмопатии основывается на характерном симптомокомплексе у пациентов с тиреотоксикозом или гипотиреозом, но затруднения возникают при одностороннем поражении, эутиреоидном состоянии (эутиреоидная болезнь Грейвса), на ранней стадии ЭОП, когда первые жалобы, характерны для «синдрома сухого глаза» (чувство «засоренности», «сухости», непостоянной гиперемии конъюнктивы и др.) или других заболеваний переднего отрезка глаза (слезотечение, светобоязнь и др.). Другими «ранними» жалобами больных могут быть непостоянная диплопия (в основном, утром, после сна), отеки век (в основном в утренние часы). При наличии таких жалоб врачу общей практики, необходимо больного направить на консультацию к узким специалистам (офтальмологу и эндокринологу).

**Алгоритм обследования врача общей практики включает:**

1. Исследование уровня ТТГ,  $\text{свT}_4$ ,  $\text{свT}_3$
2. Направление на консультацию к врачам-офтальмологу и эндокринологу.

**Алгоритм обследования врача - офтальмолога включает:**

1. Визометрия.
2. Тонометрия по Маклакову.
3. Обследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели др.).
4. Биомикроскопия.

5. Офтальмоскопия.
6. Компьютерная периметрия (уточненные поля зрения).
7. Исследование цветового зрения (по таблицам Рабкина).
8. Компьютерная томография орбит в 2-х проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей.

**Алгоритм обследования врача – эндокринолога** представлен в разделе 3.

### **5.1.Классификации эндокринной офтальмопатии**

В настоящее время известны несколько классификаций ЭОП. Отечественные авторы выделяют три формы ЭОП (1990 г.): тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию.

Надо отметить, что тиреотоксический экзофтальм не всегда является проявлением ЭОП, а развивается вследствие токсического действия тиреоидных гормонов на нервную систему: двигательные центры, и (или) проводящие пути центрального, и (или) периферического отделов, что приводит к нарушению двигательной функции мышц глаза, вызывая гипертонус мышцы Мюллера – среднего пучка леватора верхнего века, повышение тонуса верхней прямой мышцы. В результате развивается ретракция верхнего века с картиной ложного экзофтальма. Термины отечный экзофтальм и эндокринная миопатия выделяют отдельные симптомы и не определяют нозологическую форму заболевания.

ЭОП также разделяют на три стадии по степени компенсации патологического процесса (2004 г.): компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Это разделение соответствует тяжести заболевания (выраженности симптомов) и не дает представления об активности процесса. Наиболее распространенными и общепризнанными в мире классификациями являются определение тяжести ЭОП – NOSPECS (1969, 1977 гг.) и определение активности ЭОП – CAS (*Clinical activity score*) (1989 г.). Исходя из понимания цикличности воспалительного процесса, важно при ЭОП разделять понятия тяжести и активности. **Тяжесть** – совокупный показатель функциональных расстройств и косметических дефектов, определяемых во всех фазах естественного течения заболевания. **Активность** – показатель амплитуды воспалительного процесса в орбите. С точки зрения практикующего врача-офтальмолога для решения вопроса о сроках, методах лечения и тактики ведения больных важно определить степень активности и тяжести ЭОП.

Внедрение в широкую клиническую практику методов визуализации мягких тканей орбиты позволили дополнить и расширить картину поражения органа зрения. Среди таких

методов – компьютерная томография, которая позволяет не только правильно поставить диагноз, но и определить вариант течения заболевания, выявить КТ-признаки, свидетельствующие о формировании синдрома вершины орбиты. Величина экзофтальма у больных ЭОП прямо коррелируют с величиной суммы размеров всех ЭОМ, и в меньшей степени от объема орбитальной клетчатки.

Для определения варианта течения ЭОП необходимо определить плотность орбитальной клетчатки, а также плотность и размеры ЭОМ. Наиболее часто встречается **смешанный вариант** (94,3%), который характеризуется изменением размеров и плотности ЭОМ и отеком РБК. **Миогенный вариант** (4,6%), характеризуется увеличением размера прямых и косых мышц глаза и изменением их плотности. Редкий вариант ЭОП, который хуже всего поддается медикаментозному лечению, **липогенный** (1,1%), при котором отмечено значительное увеличение объема жировой клетчатки и рентгенологические признаки ее отека, при этом размер и плотность ЭОМ не изменены (**уровень В-Шб**).

## 5.2. Оценка активности и тяжести эндокринной офтальмопатии

На основании анализа особенностей клинической картины офтальмолог оценивает активность и тяжесть ЭОП. **Активность** (шкала клинической активности – CAS) определяют по 7 основным и 3 дополнительным параметрам, выделяя активную и неактивную ЭОП:

1. спонтанная ретробульбарная боль;
2. боль при движении глаз;
3. покраснение век;
4. инъекция конъюнктивы;
5. отек век;
6. хемоз;
7. покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца

Дополнительные признаки определяют при динамическом наблюдении офтальмолога (повторный осмотр через 2 месяца):

8. Увеличение экзофтальма более чем на 2 мм за последние 2 месяца.
9. Уменьшение подвижности глаза более чем на  $8^\circ$  в любом направлении за последние 2 месяца.
10. Снижение зрения более чем на 1 десятую остроты зрения за последние 2 месяца

ЭОП считается неактивной при наличии 1 – 2 баллов, активной при 3 и более баллах (CAS  $\geq 3/7-10$ ).

Для оценки **тяжести ЭОП** используют классификацию, рекомендуемую EUGOGO (уровень С-IV):

- ЭОП, **угрожающая потерей зрения или тяжелая** (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы, спонтанный вывих/подвывих глаза), требует **экстренного лечения**. Риск повреждения и перфорации роговицы увеличивается при наличии лагофтальма и отсутствия феномена Белла (рефлекторное движение глаза кверху при смыкании век, что особенно важно во время сна, т.к. предотвращает высыхание роговицы).
- К ЭОП **средней тяжести** относится ЭОП без угрозы потери зрения из-за повреждения роговицы. Пациенты с умеренной ЭОП имеют 1 или более из следующих признаков: латентная стадия оптической нейропатии, ретракция века  $\geq 2$  мм, умеренно выраженные изменения мягких тканей орбиты, экзофтальм, непостоянная или постоянная диплопия.
- 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 орбиты, экзофтальм  $< 3$  мм, транзиторная диплопия или отсутствие диплопии.

### **5.3. Диагностика эндокринной офтальмопатии в специализированных центрах**

**Алгоритм обследования врача - офтальмолога** в специализированном центре включает:

1. Визометрия.
2. Тонометрия по Маклакову.
3. Обследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели др.).
4. Биомикроскопия с витальными красителями.
5. Офтальмоскопия.
6. Оптическая когерентная томография.
7. Компьютерная периметрия (уточненные поля зрения).
8. Исследование цветового зрения.
9. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК), энергетическое картирование (ЭК) и импульсную доплерографию для оценки кровотока в сосудах глаза и орбиты

10. Повторную компьютерную томографию орбит в 2-х проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей проводят 1 раз в год или при значительном ухудшении состояния глаз (резкое снижение зрения, инфильтрат или язва роговицы).
11. Заключение врача-эндокринолога (срок давности не более 1 месяца), включающее результаты исследования уровня ТТГ, свТ<sub>3</sub>, свТ<sub>4</sub>, по показаниям антител к рТТГ и УЗИ ЩЖ.

Объективная оценка активности и тяжести течения ЭОП, в том числе в динамике (в сравнении с предыдущим осмотром врача-офтальмолога), необходима для понимания естественного течения заболевания, оценки влияния ЭОП на конкретного пациента, решения вопроса о назначении лечения, оценки эффективности и возможных побочных эффектов терапии.

## **6. Лечение эндокринной офтальмопатии**

Любое лечение ЭОП многокомпонентное, включает медикаментозную терапию, лучевую терапию, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в различных комбинациях, симптоматическую терапию, включая физиотерапию.

### **6.1. Симптоматическое лечение эндокринной офтальмопатии**

Лечение любой ЭОП сопровождается симптоматической терапией. Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы (кератопатия, синдром сухого глаза) рекомендуется местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня и/или мазей на ночь (**уровень В-III**).

Пациентам с симптоматической диплопией рекомендуется ношение призматических очков, что возможно при девиации глаза до 10<sup>0</sup> (**уровень С-IV**). При наличии ретракции век необходимо назначение м- и х-холиномиметиков, в т.ч. антихолинэстеразных средств, препаратов, улучшающих обменные процессы в поперечно-полосатой мускулатуре, антигипоксантов, антиоксидантов, ангиопротекторов, корректоров микроциркуляции (**уровень С-IV**).

## 6.2. Лечение легкой эндокринной офтальмопатии

Для большинства пациентов с легкой и активной ЭОП, особенно с удовлетворительным качеством жизни предпочтительна выжидательно-наблюдательная тактика (уровень С-IV) или проведение только симптоматической терапии. Глюкокортикоиды и лучевая терапия эффективны при легкой ЭОП, но в данном случае целесообразно их не назначать, поскольку риск их применения превышает пользу (уровень С-IV). У небольшого числа пациентов с легкой ЭОП качество жизни настолько снижается, что может быть оправдано назначение терапии, применяемой при умеренной ЭОП (уровень С-IV), поскольку даже легкая ретракция век, отек мягких тканей орбиты, экзофтальм крайне негативно влияют на качество жизни и являются психосоциальной проблемой в зависимости от индивидуальных обстоятельств.

## 6.3. Лечение эндокринной офтальмопатии в специализированных центрах (активной ЭОП)

Многие пациенты с ЭОП не обращаются в специализированные центры или обращаются туда слишком поздно, когда происходит нарастание клинической картины. Это может явиться причиной недостаточной эффективности лечения и привести к потере зрения и даже глаза. В этой связи, 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 (**уровень С-IV**).

Пациенты с ДТЗ без симптомов и признаков ЭОП нуждаются в инструментальном офтальмологическом осмотре, после которого определяется необходимость их консультации в специализированном центре. **Критерии отбора** пациентов для консультации в специализированном центре (**уровень С-IV**):

- пациенты с нетипичным проявлением ЭОП (односторонней ЭОП или эутиреоидной болезнью Грейвса), даже при незначительной выраженности симптомов и признаков, требуется консультация в специализированном центре с целью уточнения диагноза (**уровень С-IV**);
- пациенты с активной (средней и тяжелой) ЭОП нуждаются в консультации в специализированном центре.

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

- необъяснимое ухудшение остроты зрения;
- одно- или двустороннее нарушение цветового зрения или нечеткость изображения;
- значительный экзофтальм с вывихом/подвывихом глаза из орбит, формирование эрозии, язвы роговицы, некроз конъюнктивы, повышение внутриглазного давления (гипертензия);
- неполное смыкание век;
- отек диска зрительного нерва (ДЗН).

**Показаниями для плановой консультации** в специализированном центре является наличие одного из следующих состояний:

- 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;
- диплопия, причиняющее беспокойство, или прогрессирующая диплопия, в т.ч. исчезающая при изменении наклона головы;
- ограничение движения глаз или косоглазие;
- стойкая ретракция век;
- отек или покраснение век(а) или конъюнктивы;
- экзофтальм;
- неполное смыкание век;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения ЭОП.

### **6.3.1. Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) эндокринной офтальмопатии**

Терапией первого выбора при активной тяжелой ЭОП ( $CAS \geq 3/7-10$ ) является пульс-терапия глюкокортикоидами (**уровень А-Ів**), которая должна проводиться в специализированных центрах (**уровень С-ІV**).

В качестве терапии первого выбора при активной ЭОП и при оптической нейропатии предпочтительно в/ввенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) по протяженной схеме (в течение трех-четырёх месяцев) (**уровень В-ІІІ**). При отсутствии

абсолютных противопоказаний стартовая доза глюкокортикоидов взрослым пациентам соответствует 7,5 мг на кг веса, но не более 1000 мг метилпреднизолона при первом внутривенном введении препарата. При наличии относительных противопоказаний и детям стартовая доза определяется индивидуально (**уровень С-IV**). Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 гр. (**уровень В-III**).

До назначения пульс-терапии необходимо исключить острые инфекции, нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и 12-перстной кишки, декомпенсацию сахарного диабета, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. В дальнейшем необходим мониторинг с целью раннего выявления побочных эффектов (**уровень С-IV**). Одновременно проводят сопроводительную симптоматическую терапию (**уровень С-IV**).

### **6.3.1.1. Лечение оптической нейропатии**

Назначение комплексной терапии, включающей глюкокортикоиды и/или хирургическую декомпрессию орбиты при оптической нейропатии, являются единственными методами лечения, доказавшие свою эффективность (**уровень В-III**).

В качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии предпочтительно в/введенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) по протяженной схеме (в течение трех-четырёх месяцев) (**уровень В-III**). При отсутствии абсолютных противопоказаний стартовая доза взрослым пациентам соответствует 7,5 мг на кг веса, но не более 1000 мг метилпреднизолона при первом внутривенном введении препарата. При наличии относительных противопоказаний и детям стартовая доза определяется индивидуально (**уровень С-IV**). Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 гр (**уровень В-III**).

До назначения пульс терапии необходимо исключить острые инфекционные заболевания, нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и 12-перстной кишки, декомпенсацию сахарного диабета, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. При наличии хронических заболеваний необходимо получить разрешение соответствующих специалистов о возможности введения мегадоз глюкокортикоидов. В дальнейшем необходим мониторинг с целью раннего выявления побочных эффектов (**уровень С-IV**). Одновременно проводят сопроводительную симптоматическую терапию (**уровень С-IV**).

Внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) более эффективно и сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов и тяжелых глазодвигательных нарушений, по сравнению с пероральным или локальным введением

глюкокортикоидов (**уровень В-III**). После пульс-терапии глюкокортикоидами улучшение зрительных функции следует ожидать через 1–2 недели.

Декомпрессия орбиты способствует быстрому разрешению оптической нейропатии с приемлемыми побочными эффектами. Декомпрессия орбиты по ургентным показаниям как терапия первого выбора не обладает преимуществом по сравнению с пульс-терапией глюкокортикоидами и не позволяет избежать последующего назначения глюкокортикоидов. При недостаточной эффективности терапии глюкокортикоидами через 1 – 2 недели или при развитии серьезных побочных эффектов проводится декомпрессия орбиты (**уровень С-IV**), однако показания к операции определяются индивидуально. Пациентам с оптической нейропатией или повреждением роговицы, при непереносимости глюкокортикоидов, показана декомпрессия орбиты (**уровень В-III**). Терапия глюкокортикоидами и декомпрессия орбиты должны проводиться в специализированных центрах (**уровень С-IV**).

### **6.3.1.2. Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения.**

При повреждении роговицы (от эрозии до изъязвления/перфорации) к терапии присоединяют антибактериальные капли. При угрозе и/или перфорации роговицы решают вопрос об экстренной хирургии, направленной на защиту роговицы (кровавая тарзорорафия, биопокрытие роговицы, кератопластика) (**уровень С-IV**). При стабилизации процесса необходимо продолжить лечение, направленное на уменьшение экзофтальма, улучшение смыкания век с целью предотвратить дальнейшее повреждение роговицы (**уровень С-IV**).

### **6.3.2. Лечение эндокринной офтальмопатии средней тяжести**

Терапией первого выбора при активной ЭОП средней тяжести ( $CAS \geq 3/7 - 10$ ) является пульс-терапия глюкокортикоидами (**уровень А-Ib**), которая проводится в специализированных центрах (**уровень С-IV**).

**Глюкокортикоиды** могут назначаться в/венно, перорально, локально. **Пульс-терапия** глюкокортикоидами более эффективна, чем пероральная терапия (процент ответивших ~ 80% против ~50%). Пульс-терапия глюкокортикоидами лучше переносится пациентами по сравнению с терапией таблетированными препаратами, но при терапии высокими кумулятивными дозами глюкокортикоидов примерно у 0,8% пациентов отмечено

развитие острого поражения печени и летальной печеночной недостаточности. Безопасной является суммарная доза метилпреднизолона менее 8 грамм.

При **пероральном приеме** глюкокортикоиды необходимо назначать в достаточно большой дозе на длительный период времени. В ряде исследований показано, что при пероральном приеме глюкокортикоиды оказываются эффективны примерно в 33–63% случаев. Частой проблемой является рецидив ЭОП как в случае отмены глюкокортикоидов, так и при снижении их дозы. Другой проблемой является достаточно частое развитие побочных эффектов.

**Исходом длительного (более 2 месяцев) пероральный прием глюкокортикоидов у 30,6% больных приводит к развитию вторичного альтернирующего косоглазия (уровень В-Ш), тяжелых глазодвигательных осложнений в 64,1% наблюдений, в ряде случаев вплоть до полной офтальмоплогии (уровень В-Ш).**

Длительная пероральная терапия глюкокортикоидами сопровождается риском развития остеопороза, который можно уменьшить назначением бисфосфанатов. Бисфосфанаты назначаются при длительном (> 3 месяцев) пероральном приеме глюкокортикоидов (средняя суточная доза >5 мг преднизолона или эквивалента) (**уровень А-Ia**).

**Ретробульбарные** инъекции глюкокортикоидов менее эффективны (не более 40%), пациенты отмечают непосредственный положительный результат при введении глюкокортикоидов, но длительность положительного эффекта не продолжительна (**уровень В-Ш**).

#### **6.4. Лучевая терапия на область орбит**

Лучевая терапия (конформная дистанционная лучевая терапия или дистанционная гамма-терапия, ортовольтная рентгенотерапия) на область орбит показана пациентам с активной ЭОП (**уровень А-Ib**) при наличии признаков активной ЭОП.

По данным открытых исследований, эффективность лучевой терапии как монотерапии составляет около 60%. Обычно используют следующую схему лучевой терапии: 20 Грей (Гр) на орбиты, разделенных на 10 доз в течение 2 недель – 3 недель с бокового поля, выводя из зоны облучения глаз. Увеличение дозы не сопровождается усилением эффективности проводимого лечения. В ряде исследований отмечено, что режим низких доз облучения (суммарная доза 10 Гр), столь же эффективен, как и стандартный режим (суммарная доза не более 20 Гр) (**уровень А-Ib**). Дозы более 20 Гр использовать не рекомендуется (**уровень С-IV**).

Лучевая терапия обычно хорошо переносится пациентами, но может вызвать транзиторное утяжеление глазных симптомов, которое предотвратимо одновременным назначением глюкокортикоидов. Проведение лучевой терапия с бокового поля исключает раз-

вите катаракты. Ретинальные микрососудистые аномалии обнаружены у небольшого количества пациентов, главным образом у лиц с тяжелой артериальной гипертензией или диабетической ретинопатией, последняя является относительным противопоказанием к лучевой терапии. Предположение о том, что рентген-индуцированный фиброз может уменьшить эластичность тканей глаза и, следовательно, снизить эффективность последующей терапии, не доказано.

Наибольшую эффективность показала **комбинация** глюкокортикоидов (внутривенная, или местная) с лучевой терапией (до 95%), чем каждый из вышеперечисленных методов введения глюкокортикоидов в отдельности (**уровень А-Ib**). Рандомизированных клинических исследований показывающих, что в/в введение глюкокортикоидов в сочетании с лучевой терапией эффективнее, чем только в/в введение глюкокортикоидов недостаточно (**уровень С-IV**).

Лучевая терапия не рекомендуется при поражении роговицы (инфильтрат, язва) (**уровень С-IV**), с осторожностью следует назначать пациентам с диабетической ретинопатией или тяжелой артериальной гипертензией (**уровень В-III**).

**6.5. Терапия отчаяния или терапия с недоказанной эффективностью** включает в себя лечение аналогами соматостатина, азатиоприном, циаемксеном и в/в иммуноглобулинами (Ig). Два исследования показали преимущество комбинации пероральных глюкокортикоидов с циклоспорином. Некоторые открытые исследования показали потенциальную эффективность иммуномодуляторов, таких как ритуксимаб, этанерцепт. Хотя рандомизированных клинических исследований в достаточной мере не проводилось.

## **6.6. Хирургическое лечение эндокринной офтальмопатии**

### **6.6.1. Хирургическое лечение эндокринной офтальмопатии умеренной тяжести**

Реконструктивная хирургия проводится только в специализированных центрах (**уровень С-IV**). Реконструктивная хирургия включает в себя следующие процедуры:

- 1) декомпрессию орбиты при выраженном и/или одностороннем остаточном экзофтальме,
- 2) коррекцию положения глаза в орбите (при вторичном косоглазии),
- 3) коррекцию положения век (при ретракции) и блефаропластику.

Время и последовательность хирургического вмешательства должны быть тщательно обоснованы (**уровень С-IV**). При хирургической коррекции ЭОП необходимо соблюдать установленный порядок действий: декомпрессия орбиты, хирургия на глазодвигательных мышцах, вмешательство на веках одновременно или с последующей блефаропластикой (**уровень В-III**).

Почти все исследования указывают на эффективность и достаточную безопасность декомпрессии орбиты, однако отсутствуют данные, какая техника является предпочтительной из-за разнородности групп исследуемых и недостаточного количества рандомизированных клинических исследований. Реконструктивную декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов в эутиреоидном состоянии и неактивной (по крайней мере, в течение последних 6 месяцев) ЭОП (**уровень В-III**).

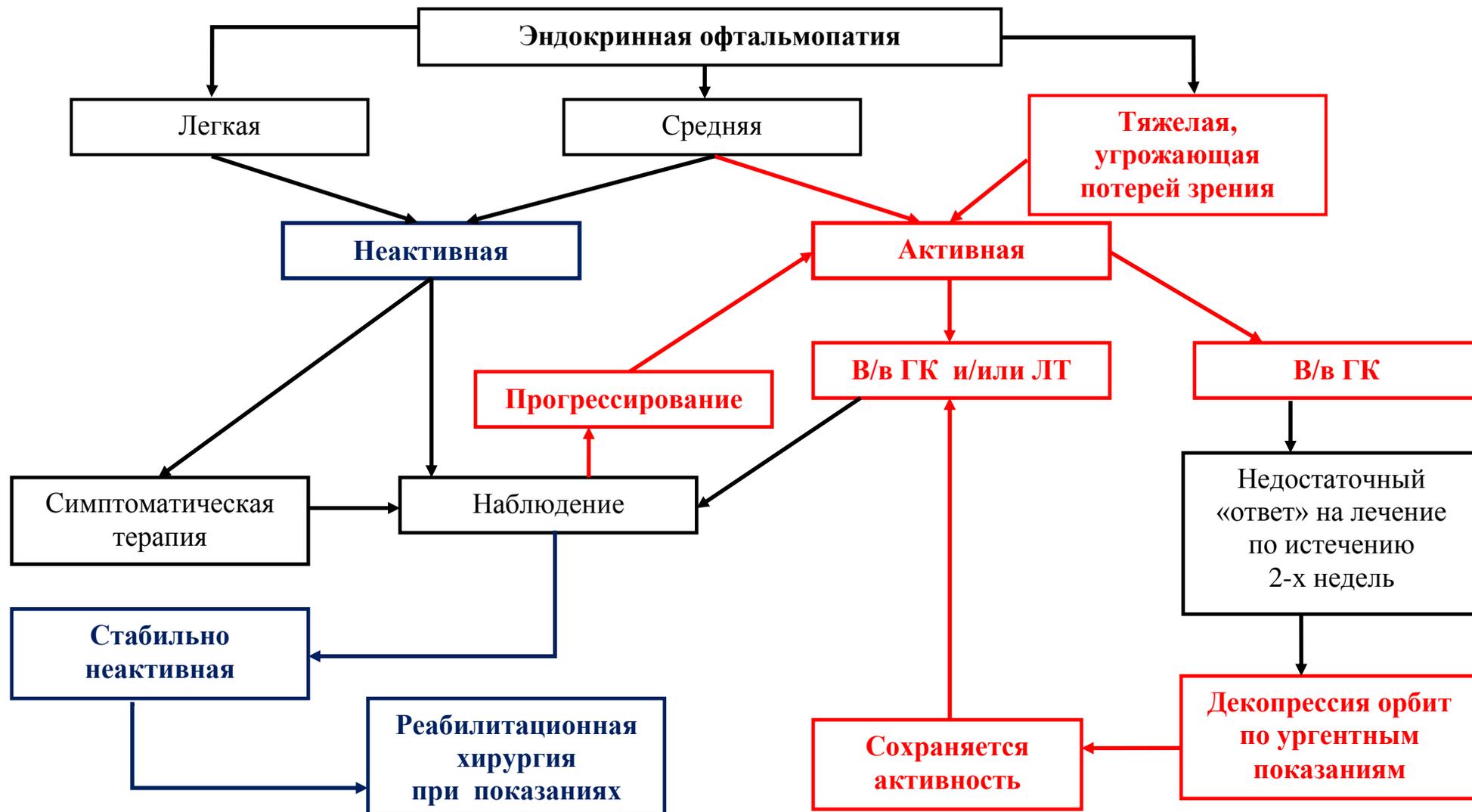
Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид. Реконструктивная хирургия вторичного косоглазия и век при неактивной ЭОП более эффективна. Длительное течение ЭОП не является противопоказанием к реконструктивной хирургии (**уровень С-IV**).

В случае рецидива ЭОП после реконструктивной хирургии системная терапия глюкокортикоидами и/или лучевая терапия могут назначаться с обычной ожидаемой эффективностью.

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.

## 6.7.АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

- Восстановление эутиреоидного состояния
- Быстрый отказ от курения
- Направление в специализированные центры, кроме легких случаев
- Местное лечение



## **7. Лечение ЭОП эндокринной офтальмопатии и сопутствующие заболевания**

Сахарный диабет и/или артериальная гипертензия не являются противопоказаниями к терапии глюкокортикоидами или хирургическому лечению ЭОП (**уровень С-IV**). Системная терапия глюкокортикоидами может привести к развитию или утяжелению сахарного диабета и/или артериальной гипертензии. Однако показания к назначению глюкокортикоидов такие же, как и у пациентов без сахарного диабета и артериальной гипертензии. Крайне важен тщательный контроль гликемии и АД, контроль врача-эндокринолога. Во время пульс-терапии глюкокортикоидами следует осторожно назначать тиазидные или петлевые диуретики с целью избежания гипокалиемии. Тот же самый принцип применим и к хирургическому лечению.

Лучевая терапия может по крайней мере увеличить риск развития ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Сахарный диабет при отсутствии ретинопатии является относительным противопоказанием к лучевой терапии, но в настоящее время доказательств данного утверждения недостаточно (**уровень С-IV**).

## **8. Влияние курения на распространенность, тяжесть и прогрессирование эндокринной офтальмопатии**

**Курение** – известный фактор риска прогрессирования и более тяжелого течения ЭОП, подтвержденный многими исследованиями. Показана дозозависимая связь между числом выкуриваемых сигарет в день и вероятностью развития ЭОП. Курение увеличивает вероятность прогрессирования ЭОП после радиойодтерапии ДТЗ. Отказ от курения связан с более хорошим исходом ЭОП. Все пациенты с ДТЗ должны быть информированы о высоком риске развития ЭОП у курящих (**уровень С-IV**), с акцентом о влиянии курения на: развитие ЭОП (**уровень В- IIb**); ухудшение течения ЭОП (**уровень В- IIb**); уменьшение эффективности лечения ЭОП (**уровень В- IIb**); прогрессирование ЭОП после терапии <sup>131</sup>I (**уровень А- Ib**). Пациентам с ДТЗ и ЭОП необходимо, в обязательном порядке, рекомендовать отказаться от курения. Отказ от курения - обязательная рекомендация курящим пациентам с ДТЗ и ЭОП при подготовке к РЙТ (**уровень В-IIb**). Если рекомендации по прекращению курения не соблюдаются, то пациента необходимо направить к специалисту (**уровень С-IV**).

## 9. Заключение

### Всем пациентам с ЭОП необходимо:

- провести стандартное офтальмологическое обследование, исследование цветового зрения, компьютерную периметрию (уточненные поля зрения), компьютерную томографию орбит в двух проекциях;
- провести обследование у эндокринолога
- получить адекватное лечение с целью быстрого достижения и поддержания стойкого эутиреоза;
- направить в специализированный центр, за исключением случаев неактивной легкой ЭОП;
- получить рекомендации по прекращению курения;
- у пациентов с угрозой потерей зрения терапией первого выбора является в/в введение глюкокортикоидов, при недостаточной эффективности (отсутствует улучшение остроты зрения или зрение продолжает снижаться) через 2 недели лечения необходимо провести декомпрессию орбиты по ургентным показаниям;
- методом выбора при активной ЭОП средней тяжести является в/в введение глюкокортикоидов (с/без лучевой терапии), хирургическое лечение показано при стойкой ремиссии ЭОП не менее 6 месяцев (декомпрессия орбиты с реабилитационной целью и/или коррекция положения глаза в орбите и век) при неактивной ЭОП;
- у пациентов с легкой ЭОП целесообразным является выжидательно-наблюдательная тактика, симптоматическая терапия (при показаниях) и местная терапия. Тем не менее, в случае значительного снижения качества жизни, может применяться лечение глюкокортикоидами или реконструктивная хирургия.

### Список литературы:

1. Бровкина А.Ф. Патогенез оптической нейропатии при отечном экзофтальме // Вест. Офтальмол. – 2009.- №4.- С. 30-33
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. ГЭОТАР-МЕД, 2008.- 178 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. ГЭОТАР – Медиа, 2009. - 422 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Медицина, 2000.-С. 172-179

5. Крассас Г. Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии// Thyroid International.-2005.-Р.3-19.
6. Мельниченко Г.А. Болезни щитовидной железы и беременность: В кн.: Болезни органов эндокринной системы (руководство по внутренним болезням) / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2002.
7. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии // Автореф. дис. д. мед. наук – М., 2007г. 47с.
8. Пантелеева О.Г., Куроедов А.В., Шамшинова А.М., Саакян С.В., Романова Е.В., Пономарева Е.Н. Морфофункциональные характеристики сетчатки и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии.-2006.-№4.-С.25-28.
9. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В., “Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия” под редакцией академика РАН И РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко, М.,МАИ-ПРИНТ, 2012, 143 стр.
10. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса// Пробл. эндокринологии.- 2011.- № 2.- С. 23-26.
11. Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Беловалова И.М., Гарбузов П.И., Чепурина А.А., Гончаров М.П. Клінічний перебіг ендокринної офтальмопатії після радіоїодтерапії хвороби Грейвса// Міжнародний Ендокринологічний Журнал, Донецьк 2012г. N 2 (42) стр.118-121
12. Сирмайс О.С. Клинико-диагностические критерии и причины развития рефрактерных форм эндокринной офтальмопатии// Автореф. дис. канд. мед. наук – М., 2013 г. 24 с.
13. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // Пробл. эндокринологии. -2005. -Т. 51, № 4. -С. 10–18
14. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И. и др. Отдалённые результаты лечения токсического зоба радиоактивным <sup>131</sup>I // Проблемы эндокринологии.- 2005. -Т. 51. № 1.- С. 3–10
15. Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., О.В. Ремизов, Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Бухман А.И., К.И. Табеева. Клинико-рентгенологические взаимоотношения при эндокринной офтальмопатии. //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. -2009-том 5-№1- стр.53-57
16. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other

- Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // *Thyroid* – 2011 - Vol. 21.
17. Bartalena L., Tanda ML., Piantanida E., Lai A., Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of ophthalmopathy// *J. Endocrinol invest.*- 2004.-V.27.- P.288-294
  18. Bartalena, L., Tanda, M. L, Piantanida, E., Lai, A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur J Endocrinol.*- 2005. –Vol.153.- P. 13-18
  19. Bartalena, L., Tanda, M. L, Piantanida, E., Lai, A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur J Endocrinol.*- 2005. –Vol.153.- P. 13-18
  20. Cawood.T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. // *J Clin Endocrinol Metabol.*- 2007.-Vol. 92 No.1.- P. 59-64
  21. Cawood.T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. // *J Clin Endocrinol Metabol.*- 2007.-Vol. 92 No.1.- P. 59-64
  22. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012 – Vol. 97 (8) – P. 2543 -2565.
  23. Eckstein AK., Plicht M., Lax H, Neuhauser M. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006.- V.91.- P.3464-3470
  24. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, Takavar A. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq <sup>131</sup>I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs//*Hell J. Nucl. Med.* - 2005. - V. 8(3) - P.158-161
  25. Fadeyev V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly// *Thyroid international.* -2007. -Vol.3
  26. Feldon S.E., Lee C.P., Muramatsu S.K., Weiner J.M./Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy.// *Arch. Ophthalmol.*, 1985, V 103, N 2, p.213-215.
  27. Ginsberg J. Diagnosis and menegement of Graves' Disease//*Can.Med. Ass.J.* -2003.- V.168.N 5.- P.575-585
  28. Järhult 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. N10. –P. 1157-1164

29. Järhult 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.-Vol 15. N10.- P. 1157-1164
30. Järhult 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. N10. –P. 1157-1164
31. Lal G., Philip Ituarte, Electron Kebebew et al. Should Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves' Disease // *Thyroid.* – 2005.-V.15(6).- P. 569-574
32. 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.
33. Lennerstrand G., Tian S., Isberg B., Landau Hogbeck I., Bolzani R., Tallstedt L., Schworm H./Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease.//*Acta Ophthalmol. Scand.*, 2007, V 85, N 2, p.192-201
34. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2354–2359.
35. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype// *J Clin Endocrinol Metab.*- 2006.- Vol. 91, No. 12.- P. 4873-4880.
36. Marcocci C., Bruno-Bossoi G., Manetti L et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy: a case-control study//*Clin Endocrinol (Oxf).*- 1999.- Vol.51.-P.503-508
37. 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.
38. McKeag D., Lane C, Lazarus JH, Baldeshi L., Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey// *Br J Ophthalmol.*-2007.- V.91.- P.455-458
39. Menconi F., Marinò 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 Clin Endocrinol Metab.* -2007.- V.92(5)

40. Menconi F., Marinò 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 Clin Endocrinol Metab.* -2007.- V.92(5)
41. Mourits MP., Koorneef L., Wiersinga WM., Prummel MF., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach// *Br J Ophthalmol.*- 1989.- V.73.-P.639-644
42. Nagy E.V., Toth J., Kaldi I., Damjanovich J., Mezosi E., Lenkey A., Toth L., Szabo J., Karanyi Z., Leovey A./Graves' ophthalmopathy: Eye muscle involvement in patients with diplopia.// *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, V142, N 6, p. 591-597
43. Orgiazzi J. Pathogenesis/ Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach//eds. Wiersinga WM, Kahaly GJ.- Basel, Karger, 2007.- P. 41-55
44. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Wiersinga WM. A questionnaire survey on the management of Graves' Orbitopathy in Europe// *Eur J Endocrinol.* -2006.- V.155.- P.387-389
45. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Wiersinga WM. A questionnaire survey on the management of Graves' Orbitopathy in Europe// *Eur J Endocrinol.* -2006.- V.155.- P.387-389
46. Perros P., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P./Clinical presentation and natural history of Graves' ophthalmopathy.//In Bahn R (Ed) *Thyroid Eye Disease.* Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001, p. 119 - 138)
47. Pinchera A, Wiersinga WM. Recommendations for the assessment of therapeutic outcome of Graves' disease in clinical trials. In: Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Heufelder AE, eds. *Recent developments in Graves' ophthalmopathy*// London: Kluwer Academic Publishers, 2000.- P.81-87
48. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience// *Eur J Endocrinol.*- 2003.- V.148.- P.491-495
49. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-

- center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience// *Eur J Endocrinol.*- 2003.- V.148.- P.491-495
50. Sridama V & DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy // *American Journal of Medicine*–1989–Vol. 87–P.70–73.
  51. Stagnaro-Green A., Abalovich M, Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E. N., Soldin O. P., Sullivan S., Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum// *Thyroid*, 2011.- V. 21, N 10
  52. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review// *Eye.*- 2006.-Vol. 15.- P. 1-11
  53. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. Distinction between autoimmune and non\_autoimmune hyperthyroidism by determination TSH receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter // *Horm Metab. Res.*-2001. -V. 33(8). -P. 504–507
  54. Weetman A.P. Graves' disease.// *N. Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1236 – 1248.
  55. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. // *Am. J. Ophthalmol.* –1977. –Vol.83. – P. 725–727
  56. Wiersinga W, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy// *Thyroid.* – 2002. – Vol.12. – N10. – P.855– 860
  57. Wiersinga W, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12. – №10. – P.855– 860
  58. Wiersinga W, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12. – №10. – P.855– 860
  59. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH1, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J1, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers// *Eur J Endocrinol.*- 2006.- V.155.-V.207-2011
  60. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH1, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J1, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy:

The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers// Eur J Endocrinol.- 2006.- V.155.-V.207-2011