

Современное представление о классификации, патогенезе, клинике, диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии

Резюме. Представлен обзор литературы о классификации, патогенезе, клинике, диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Показано, что существующие классификации недостаточно отражают степень активности, тяжести и компенсации патологического процесса как в орбите, так и в щитовидной железе (состояние последней практически не учитывается). Клиническая картина весьма разнообразна. Основным патогенетическим лечением является применение кортикостероидов как местно (в виде парабульбарных инъекций), так и системно (в виде перорального и инъекционного введения). Хирургическое лечение ЭОП проводят, как правило, при стабилизации процесса в неактивную фазу, в стадии фиброза. Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения больных ЭОП, остается еще целый ряд нерешенных вопросов в отношении патогенеза, классификации, особенностей клинического течения, ранней диагностики, профилактики и лечения оптической нейропатии, целесообразности иммунокоррекции, что должно определять направление дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, классификация, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Дифференциальная диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) являются одним из сложных и тяжелых вопросов как для офтальмологии, так и для эндокринологии. На сегодняшний день это мультидисциплинарная проблема этих двух важных областей медицины. Вместе с тем взаимодействие офтальмологов и эндокринологов находится на недостаточном уровне, что не всегда позволяет больным с ЭОП получить квалифицированную медицинскую помощь. Также практически отсутствуют специализированные центры, где такие пациенты могут получить комплексное лечение, включая хирургическое.

Решение проблемы лечения больных ЭОП может быть успешным, когда на раннем этапе обследования можно четко дифференцировать основные ее клинические проявления и предупредить развитие возможных осложнений, таких как кератопатия, вторичная глаукома, диплопия, компрессионная оптическая нейропатия.

Впервые глазные симптомы при базедовой болезни описал в 1776 г. Perry C., который наблюдал большую с диффузным зобом и экзофтальмом. В 1835 г. Грейвс,

также описавший глазные симптомы при базедовой болезни, предложил для обозначения этого состояния термин «эндокринная офтальмопатия», который до настоящего времени является наиболее приемлемым и распространенным, так как отражает развитие патологического процесса как в органе зрения, так и в эндокринной системе, частью которой и является щитовидная железа (ЩЖ).

Более детально ЭОП начали изучать в конце 40-х гг. XX века. На протяжении всех этих лет в литературе продолжается дискуссия о причине выпячивания глаза и высказываются суждения о том, какие ткани в орбите страдают в первую очередь. Считается, что в основе патологического процесса ЭОП лежит поражение мягких тканей орбиты на фоне нарушенной функции щитовидной железы, характер и степень поражения которой могут быть различными. Эндокринная офтальмопатия – наиболее частое и наиболее важное экстратиреоидное проявление болезни Грейвса.

Во всем мире отмечен рост заболеваемости диффузным токсическим зобом (ДТЗ), в 40–60 % случаев которого развивается ЭОП. В настоящее время случаи ЭОП при аутоиммунном заболевании ЩЖ с ее гиперфункцией, по данным различных авторов, достигают 40–90 % [24, 25, 33]. Наряду с этим еще в 70-х гг. прошлого столетия были описаны случаи развития ЭОП на фоне первичного (аутоиммунный тиреоидит Хашимото) или вторичного (после медикаментозного, хирургического или лучевого лечения области шеи) гипотиреоза и даже при нормальной функции ЩЖ, что получило название эутиреоидной офтальмопатии, или эутиреоидной болезни Грейвса, которая встречается в 0,7–25 % случаев [14, 29, 41, 45].

В последние годы отмечен рост заболеваемости ЭОП среди детей [51]. Так, заболевание развивается у 33–62,7 % больных ювенильным ДТЗ [20, 31], причем возраст каждого третьего больного не превышает 10 лет [31]. Болезнь поражает лиц трудоспособного возраста и развивается чаще в 35–59 лет [2, 3, 19, 35, 44]. Возраст моложе 30 лет и старше 50 лет относят к факторам риска прогрессирования заболевания [30, 43]. У лиц старше 50–60 лет гораздо чаще встречаются агрессивные формы течения ЭОП.

Этим заболеванием женщины страдают чаще мужчин в 2,1–3,3 раза [17, 37], а тяжелые формы у женщин встречаются в 4–8 раз чаще, чем у мужчин [29, 52]. Имеются сведения о превалировании тяжелого течения ЭОП у мужчин [7, 29]. Looi A. L. G. с соавторами [30] относит мужской пол и некомпенсированный гипертиреоз к факторам риска развития агрессивных форм ЭОП, требующим хирургического лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Существует несколько классификаций ЭОП, среди которых наиболее широко известны классификация по Werner S. (1969), NOSPECS [2], RELIEF [48], LEMO [13] и шкала клинической активности (Clinical Activity Score) [39]. Однако каждая классификация не совершенна и имеет свои недостатки.

Наиболее распространенной долгие годы была предложенная в 1969 г. классификация NOSPECS, позднее усовершенствованная Donaldson S. (1973), которая отражает тяжесть процесса по степени поражения тканей орбиты и глаза при помощи так называемого офтальмопатического индекса в виде буквенных символов

(NOSPECS). Помимо классов тяжести процесса выделены подклассы – стадии a, b, c, которым соответствуют баллы 1, 2, 3. Сумма баллов определяет офтальмопатический индекс, характеризующий тяжесть процесса.

В 1992 г. Международный комитет тиреоидологов предложил новую классификацию, которая позволяет оценивать тяжесть заболевания по сумме баллов. Определяют локализацию поражения: А – веки, В – роговица, С – экстраокулярные мышцы, D – экзофтальм, F – зрительный нерв. Об активности патологического процесса судят в баллах по наличию спонтанных ретробульбарных болей – 1 балл, боли при движении глаз – 2 балла, эритеме век – 3 балла, отеку или припухлости век – 4 балла, инъекции конъюнктивы – 5 баллов, хемозу – 6 баллов, отеку слезного мясца – 7 баллов. Сумма баллов определяется по каждому из симптомов и меняется при лечении. Каждый раз оценка должна определять выраженное улучшение, улучшение, отсутствие изменений, ухудшение или выраженное ухудшение. При этом учитывают внешний вид, остроту зрения, дискомфорт глаза и диплопию. Эта классификация также имеет недостатки, так как не отражает всего диапазона клинических симптомов и не позволяет их объективно оценить.

В ноябре 2006 г. в Берлине была сформирована рабочая группа мультидисциплинарной ассоциации врачей европейских центров, объединившихся для улучшения оказания помощи пациентам с ЭОП, – EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy) [20] и предложена классификация по тяжести процесса с рекомендуемым при этом лечением (таблица 1).

Таблица 1
Классификация ЭОП по тяжести процесса, рекомендуемая EUGOGO

№ п/п	Тяжесть ЭОП
1	Угрожающая потерей зрения (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы), требует экстренного лечения
2	Умеренной тяжести, 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 один 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	Легкая ЭОП, случаи с незначительным снижением качества жизни, имеющие один 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. Иммуносупрессивное и хирургическое лечение не показано

Как видно из данных, представленных в таблице 1, предлагаемая EUGOGO классификация ЭОП также имеет ряд недостатков. В основу классификации положено

качество жизни пациента без учета всех характерных клинических симптомов при оценке степени тяжести процесса и степени его компенсации.

В странах постсоветского пространства, в том числе в Украине, используют классификацию Баранова В. Г. (1977) [1], в которой выделены три степени тяжести офтальмопатии – легкая, средняя и тяжелая, и классификацию Бровкиной А. Ф. (1983) [2], согласно которой различают три клинические формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. Каждая форма способна переходить одна в другую и различается не только клиническими проявлениями, но и патоморфологическими изменениями. В каждой форме, за исключением тиреотоксического экзофтальма, условно выделены три стадии: клеточной инфильтрации (активная стадия процесса), перехода в фиброз (активность процесса менее выражена) и закончившегося фиброза (неактивная стадия процесса). По степени выраженности клинических симптомов выделяют компенсацию, субкомпенсацию и декомпенсацию патологического процесса.

Позднее, в 1990 г., была предложена таблица количественной оценки в баллах клинического течения и стадии ЭОП, в которой выделено 14 классов, отражающих субъективное и объективное состояние пациента в баллах от 0 до 4. Сумма баллов позволяет определить стадию процесса (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) [4].

Таким образом, каждая из существующих классификаций имеет свои недостатки. Так, недостаточно охвачено все разнообразие клинических признаков в каждом конкретном случае, степень функциональных нарушений, а также степень активности, тяжести процесса и компенсации патологического процесса как в орбите, так и в ЩЖ (состояние последней практически не учитывается). Вместе с тем от правильной оценки клинических проявлений, степени функциональных нарушений как органа зрения, так и ЩЖ во многом зависит тактика лечения пациента и, следовательно, ее эффективность.

ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

С момента первого описания офтальмологических симптомов при тиреотоксикозе было предложено более 40 гипотез патогенеза ЭОП. В течение многих лет дискутируется вопрос о том, что является объектом первичной атаки патологического процесса в орбите: ее клетчатка или экстраокулярные мышцы, однако ответ на него до настоящего времени не получен, хотя большинство исследователей считает, что ретробульбарная клетчатка является первоначальной антигенной мишенью при ЭОП [1, 2, 5].

В настоящее время рассматривают две теории патогенеза ЭОП. Одним из механизмов развития ЭОП рассматривают перекрестное реагирование антител к ЩЖ с тканями орбиты при ДТЗ, когда отмечается высокий титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), который снижается на фоне тиреостатической терапии [8, 24]. В другом механизме развития ЭОП с 90-х годов прошлого столетия основную роль отводят антигенспецифическим реакциям с инфильтрацией тканей орбиты иммунокомпетентными клетками, преимущественно Т-лимфоцитами с

маркером СД₄ и в меньшей степени В-лимфоцитами. Суть данной гипотезы заключается в том, что аутореактивные Т-лимфоциты распознают общий тиреотропин-рецепторный антиген (TSHR) для ЩЖ, орбитальной клетчатки и в большей степени для экстраокулярных мышц. Фибробласты, которые стимулируются цитокинами Т- и В-лимфоцитов, рассматриваются как ключевые эффекторные клетки, продуцирующие регуляторные медиаторы и участвующие в синтезе гликозаминогликанов (ГАГ), которые с белками образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты [26, 50].

На сегодняшний день ЭОП рассматривают как аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты со вторичным вовлечением глаза. В развитии экзофтальма при этом участвуют три практически равноценных фактора: увеличение объема экстраокулярных мышц в результате клеточной инфильтрации, увеличение объема орбитального жира на фоне нарушенного адипогенеза и отек мягких тканей орбиты (экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки) в результате избыточного накопления ГАГ. Не исключается также нарушение венозного кровотока в орбите, которое возникает при увеличении объема ее мягких тканей, особенно в вершине орбиты.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Клиническая картина ЭОП весьма вариабельна. Как правило, процесс двусторонний, но в отдельных случаях может быть монологическим. Манифестация ЭОП может быть как бурной, так и постепенной. Как правило, начальными симптомами бывают явления дискомфорта в глазах и появление периорбитальных отеков. К другим достаточно частым симптомам относятся ретробульбарная боль, которая может провоцироваться при взгляде в какую-то определенную сторону, а также диплопия. Утолщение глазодвигательных мышц, как правило, нижней и медиальной прямых, – типичное для ЭОП явление, которое поражает оба глаза, даже если клинически процесс представляется монологическим [38]. Нарушение подвижности глаз встречается примерно у 60 % пациентов с ЭОП, при этом у части из них отсутствует диплопия вследствие симметричного вовлечения в процесс обоих глаз или ослабления зрения [16, 40].

Согласно классификации Бровкиной А. Ф. [2] тиреотоксический экзофтальм, который встречается всегда на фоне тиреотоксикоза (чаще у женщин) никогда не является причиной нарушения зрительных функций, а то, что его симптомы регрессируют под действием медикаментозной компенсации тиреотоксикоза, позволяет расценивать их как функциональные. Характерны общие симптомы: тремор рук, тахикардия, нарушение сна, снижение массы тела, признаки кардиопатии, повышенная раздражительность, постоянное чувство жара.

Офтальмологические признаки проявляются комбинацией различных симптомов: симптомом Дальримпла (расширение глазной щели за счет ретракции верхнего века); симптомом Штельльвага (пристальный изумленный взгляд); симптомом Розенбаха (тремор закрытых век); симптомом Бостона (неровные подергивающиеся движения верхних век при движении глаза книзу); симптомом Мебиуса (сла-

бость конвергенции); симптомом Грефе (отставание верхнего века при движении глаза книзу).

Экзофтальм при ЭОП не превышает 2 мм либо отсутствует. Часто создается впечатление ложного экзофтальма за счет ретракции верхнего века. Репозиция глаза всегда свободная, функции экстраокулярных мышц не нарушены. Среды глаза и глазное дно не изменены. На компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и при ультразвуковом исследовании патологических изменений в тканях орбиты не выявляется.

После тиреоидэктомии на фоне возникшего гипотиреоза тиреотоксический экзофтальм переходит в отечный. Отечный экзофтальм возникает при различной функции ЩЖ (гипертиреозе, гипотиреозе и эутиреозе) одинаково часто как у женщин, так и у мужчин. При отечном экзофтальме различают миогенную (страдают преимущественно глазодвигательные мышцы), липогенную (поражается орбитальная клетчатка) и смешанную формы, когда в равной мере страдают и мышцы, и клетчатка. В зависимости от выраженности клинических симптомов выделяют три стадии компенсации: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. При миогенной и смешанной формах отечного экзофтальма в стадии субкомпенсации и декомпенсации прогноз является наиболее серьезным, так как чаще создаются условия для развития оптической нейропатии и кератопатии.

Как правило, отечный экзофтальм начинается с отека периорбитальных тканей. Больные жалуются на чувство тяжести и давление в орбитах. Появляется диплопия при взгляде вверх и кнаружи. Экзофтальм не превышает 4–5 мм. Репозиция глаза умеренно затруднена. Появляется «стеклянный» хемоз. Возможен симптом креста – увеличение калибра и извитость эписклеральных сосудов в зоне прикрепления экстраокулярных мышц.

По мере прогрессирования процесса нарастает отек орбитальных тканей, развивается венозный стаз в орбите, что приводит к увеличению экзофтальма, «стеклянный» хемоз переходит в красный. Напряжение и хемоз конъюнктивы делают невозможным смыкание глазной щели. Отек может привести к сдавливанию цилиарных нервов и нарушению чувствительности роговицы. Все это приводит к развитию эрозий, инфильтратов, вплоть до гнойных язв и перфорации роговицы. Нарастание отека повышает давление в эписклеральных венах, что приводит к внутриглазной гипертензии. У 3,5–6 % больных развивается оптическая нейропатия, начинающаяся с явления застоя и приводящая к развитию частичной либо полной атрофии зрительного нерва. При отечной форме полная компенсация дистериоидного состояния не способствует уменьшению глазных симптомов.

При отсутствии позитивного ответа на проводимое лечение либо при его несвоевременном начале отечный экзофтальм переходит в эндокринную миопатию, которая чаще развивается у мужчин на фоне гипотиреоза или эутиреоза. Заболевание начинается с ретракции верхнего века, развития ограничения подвижности глаз, медленно нарастающего экзофтальма, который не достигает больших размеров, и затруднения репозиции глаза. Развитие ограничения подвижности глаз приводит к возникновению косоглазия и диплопии, что может быть причиной вынужденного

положения головы. На КТ выявляют гипертрофированные мышцы. Гистологически в развитии эндокринной офтальмопатии выделяют три стадии: клеточной инфильтрации, перехода в фиброз и закончившегося фиброза, переходящего в склероз.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Лечение ЭОП проводится совместно офтальмологом и эндокринологом с учетом степени тяжести процесса и нарушения функции ЩЖ. Обязательным условием успешного результата лечения является достижение эутиреоидного состояния.

Патогенетической терапией ЭОП является прием глюкокортикоидов (ГК), которые оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное, противоотечное действие. Они используются при ЭОП с начала 50-х гг. прошлого столетия, при этом они назначались местно (ретробульбарные или субконъюнктивальные инъекции) или системно (до последних 15 лет преимущественно перорально) [11]. При назначении ГК перорально суточная доза преднизолона составляет 30–80 мг, иногда в больших дозах (100 мг) с постепенной отменой и длительным приемом. Частой проблемой перорального приема ГК является рецидив ЭОП как при снижении дозы, так и при ее отмене. Пероральный прием ГК эффективен в 60 % случаев, при ретробульбарном введении – в 40 % [11]. Наиболее эффективным (83 %) является внутривенное введение в виде пульстерапии – вводится 1 000 мг преднизолона внутривенно капельно ежедневно в течение 3 дней, в дальнейшем больного переводят на пероральный прием ГК в дозе 40–50 мг с последующим постепенным снижением дозы [11, 36, 37]. Противопоказаниями к применению ГК являются язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит, артериальная гипертензия, тромбозы, нарушение свертываемости крови, онкологические и психические заболевания, заболевания печени [5].

Симптоматическая терапия проводится независимо от стадии компенсации заболевания. С этой целью применяют препараты, улучшающие метаболические процессы в тканях (актовегин, тиотриазолин и другие), нервно-мышечную передачу (прозерин), витамины группы В, тканевые препараты и другие. Проводились исследования, показавшие эффективность антиоксидантов [15] и блокаторов цитокинов [9]. Однако для окончательной оценки эффективности этих препаратов необходимо провести более крупные рандомизированные проспективные исследования.

Одним из возможных медиаторов патологического процесса в орбите является инсулиноподобный фактор роста 1, поэтому в качестве лечения предложен длительно действующий аналог соматостатина – октреотид, который назначают по 100 мкг 3 раза в день подкожно в течение 3 месяцев. Применяют также длительно действующий аналог – соматулин – 1 раз в 10 дней [5, 6]. Эффективность этих препаратов также требует дальнейшего изучения.

Лучевая терапия в виде рентгенотерапии используется для лечения ЭОП уже более 60 лет. Рентгенотерапия, обладая антипролиферативным, противовоспалительным действием, приводит к снижению выработки цитокинов и секреторной активности фибробластов. Вопрос эффективности и безопасности рентгенотерапии глазниц до сих пор дискутируется. Есть как сторонники данного метода [12, 18, 21, 22,

24, 32, 34, 36, 41, 46], так и противники [10, 47]. Эффективность рентгенотерапии при ЭОП составляет 60 %, и она целесообразна при выраженном отечном экзофтальме и неэффективности лечения ГК.

Физиотерапевтическое лечение ЭОП является одним из традиционных методов лечения. Применяется электрофорез с различными веществами в малой концентрации с противовоспалительной и рассасывающей целью, а также магнитотерапия, оказывающая противоотечное, анальгезирующее, сосудорасширяющее и трофическое действие [1].

Экстракорпоральная гемокоррекция в лечении ЭОП оправдана аутоиммунным генезом ЭОП и применяется в виде аферезного, сорбционного методов и квантовой гемотерапии. Аферезный метод – плазмаферез (удаление плазмы из организма с последующим замещением ее свежезамороженной донорской плазмой) способствует снижению титра аутоантител, IgG, длительно действующих тиреоидного стимулятора, Т3 и Т4, тироксин-связанного глобулина, тем самым подавляется воспалительная реакция. Сорбционный метод в виде гемосорбции (перфузия биологических жидкостей через сорбенты), оказывающей иммунорегулирующее, детоксикационное, повышающее чувствительность клеток к ГК действие, как правило, проводят в сочетании со стероидной терапией в виде 2–3 сеансов с интервалом в 1 неделю. Метод квантовой гемотерапии – лазерное и ультрафиолетовое облучение крови или ее компонентов проводится при возникающих осложнениях, особенно тяжелых увеитах [1].

Хирургическое лечение ЭОП проводят, как правило, при стабилизации процесса в неактивную фазу, в стадии фиброза [2]. Декомпрессия орбиты показана тогда, когда экспансия ретробульбарной клетчатки привела к выраженному проптозу с изъязвлением роговицы, подвывиху глазного яблока из орбиты, формированию выраженного косметического дефекта или при развитии компрессионной нейропатии зрительного нерва. В зависимости от выраженности симптомов операция выполняется на одной или двух стенках. Операции на глазодвигательных мышцах показаны при длительной стойкой диплопии, оптимальное время проведения операции – 6 месяцев после наступления клинической стабилизации. Операции на веках проводят при наличии лагофтальма и осложнений со стороны роговицы в виде временной или постоянной блефарорафии (не менее чем на 6 месяцев) и при наличии ретракции верхнего века (латеральная кантопластика).

Профилактика ЭОП должна быть направлена на удаление факторов риска, раннее выявление заболевания и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания и развития осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения больных ЭОП, остается еще целый ряд нерешенных вопросов в отношении патогенеза, классификации, особенностей клинического течения, ранней диагностики оптической нейропатии, ее профилактики и лечения, иммунокоррекции, что должно определять направление дальнейших исследований в этой области.

Полякова С. І., Малецький А. П., Каялі А.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім В. П. Філатова
Національної академії медичних наук України», м. Одеса, Україна

Сучасне уявлення про класифікацію, патогенез, клініку, діагностику та лікування ендокринної офтальмопатії

Резюме. Представлено огляд літератури про класифікацію, патогенез, клініку, діагностику та лікування ендокринної офтальмопатії (ЕОП). Показано, що наявні класифікації недостатньо відображають ступінь активності, тяжкості та компенсації патологічного процесу як у орбіті, так і в щитовидній залозі (стан останньої практично не враховується). Клінічна картина досить різноманітна. Основним патогенетичним лікуванням є застосування кортикостероїдів як місцево (у вигляді парабульбарних ін'єкцій), так і системно (у вигляді перорального та ін'єкційного введення). Хірургічне лікування ЕОП проводять, як правило, під час стабілізації процесу в неактивну фазу, у стадії фіброзу. Незважаючи на всі досягнення в області діагностики та лікування хворих на ЕОП, залишається ще багато невирішених питань щодо патогенезу, класифікації, особливостей клінічного перебігу, ранньої діагностики, профілактики та лікування оптичної нейропатії, доцільності імунокорекції, що має визначати напрям подальших досліджень у цій області.

Ключові слова: ендокринна офтальмопатія, класифікація, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Polyakova S. I., Maletsky A. P., Kayali A.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

The modern concept of classification, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy

Summary. A review of the literature on the classification, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy (EOP). It is shown that the existing classification sufficiently reflect the degree of activity, the severity of the pathological process and compensation in orbit, and in the thyroid gland (final state substantially not considered). The clinical picture is very diverse. The main pathogenetic treatment is the use of corticosteroids as a topically (as parabolbar injection) or systemically (in the form of oral and injectable administration). Surgical treatment of EOP is generally carried out at stabilization process in the inactive phase in fibrosis. Despite all the advances in diagnosis and treatment of patients with EOP, there are still a number of outstanding issues in relation to the pathogenesis, classification, clinical course, early

diagnosis, prevention and treatment of optic neuropathy, the feasibility of immunomodulation, which should determine the direction of future research in this area.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, classification, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдазова Р. Б. Эндокринная офтальмопатия: этиология, патогенез, классификация, клиника, лечение / Р. Б. Абдазова, Л. Б. Нугманова, Т. Р. Чжен // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 6 (24). – С. 24–31.
2. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 184 с.
3. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога / А. Ф. Бровкина, Т. Л. Павлова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 8 (208). – С. 539–549.
4. Бровкина А. Ф. О методике оценки клинического течения отечного экзофтальма и псевдотумора / А. Ф. Бровкина, А. М. Тютюнникова // Вестник офтальмологии. – 1990. – № 2. – С. 16–19.
5. Красас Г. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии / Г. Красас, В. Версинга // Thyroid international. – 2007. – № 3. – Р. 102–113.
6. Кузнецова А. В. Эндокринная офтальмопатия / А. В. Кузнецова, Е. В. Арефьева, Е. А. Волкова. – СПб., 2006. – 47 с.
7. Amano Y. Normal contrast enhancement of extraocular masses: fat-suppressed MR findings / Y. Amano, M. Amano, T. Kumazaki // American Journal of Neuroradiology. – 1997. – Vol. 18. – No. 1. – P. 161–164.
8. Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy / R. S. Bahn // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362. – P. 726–738.
9. Balazs C. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy / C. Balazs, E. Kiss, A. Vamos, [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Vol. 88. – P. 1999–2002.
10. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90. – No. 5. – P. 5497–5499.
11. Bartalena L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives / L. Bartalena, A. Pinchere, C. Marcocci // Endocrine Reviews. – 2000. – Vol. 21. – No. 2 – P. 168–199.
12. Bartalena L. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, M. Tanda // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 245–250.
13. Boergen K. P. Ophthalmological diagnosis in autoimmune orbitopathy / K. P. Boergen // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 1991. – Vol. 97. – No. 2–3. – P. 235–242.
14. Bogdanici C. Graves' ophthalmopathy – a prospective clinical study / C. Bogdanici, C. Marcu // Ophthalmologia. – 1999. – Vol. 48. – No. 3. – P. 19–25.
15. Bouzas E. A. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy / E. A. Bouzas, P. Karadimas, [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2000. – Vol. 129. – P. 618–622.
16. Burch H. B. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management / H. B. Burch, L. Wartofsky // Endocrine Reviews. – 1993. – Vol. 14. – No. 6. – P. 747–793.
17. Cockerham K. Clinicopathologic evaluation of the Muller muscle in thyroid-associated orbitopathy / K. Cockerham, A. Hidayat, H. Brown, [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 86. – No. 1. – P. 102–104.
18. Cockerham K. P. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View / K. P. Cockerham, J. S. Kennerdell // British Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 86. – P. 102–107.

-
19. Dickinson A. J. Clinical manifestations / A. J. Dickison // Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach. – Karger, 2007. – P. 1–26.
 20. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy / R. Ebner // *Seminars in Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 17. – No. 1. – P. 18–21.
 21. Goh M. Orbital decompression in Graves' orbitopathy efficacy and safety / M. Goh, A. McNab // *Internal Medicine Journal*. – 2005. – Vol. 35. – No. 10. – P. 586–591.
 22. Gorman C. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy / C. Gorman, J. Garrity, V. Fatourechi, [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – P. 1523–1534.
 23. Gorman C. The aftermath of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy / C. Gorman, J. Garrity, V. Fatourechi, [et al.] // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 2100–2107.
 24. Gracia Naya M. Thyroid ophthalmopathy as a unique clinical manifestation of thyrotoxicosis / M. Gracia Naya, M. Uson, A. Lopez, [et al.] // *Revue Neurologique*. – 1995. – Vol. 23. – No. 123. – P. 1059–1062.
 25. Henzen C. Hyperthyreoidose – Differenzialdiagnose und differenzierte Therapie / C. Henzen // *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*. – 2003. – Vol. 92. – No. 1–2. – P. 18–24.
 26. Heufelder A. E. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease / A. E. Heufelder // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2000. – Vol. 1. – P. 87–95.
 27. Kim J. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status / J. Kim, L. LaBree, L. Levin, [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 88. – No. 1. – P. 72–74.
 28. Kubo T. An infant case of Graves' disease with ophthalmopathy / T. Kubo, J. Shimizu, M. Furujo, [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2005. – Vol. 52. – No. 5. – P. 647–650.
 29. Lazarus J. H. Relation between thyroid eye disease and type of treatment of Graves' hyperthyroidism / J. H. Lazarus // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – No. 5. – P. 437.
 30. Looi A. L. G. Factors associated with decompression and strabismus surgery in thyroid eye disease / A. L. G. Looi, C. D. Luu, T. Y. Wong, [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. – 2005. – Vol. 34. – No. 2. – P. 154–157.
 31. Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy / K. Mann // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 1999. – Vol. 107. – Suppl. 5. – P. 164–167.
 32. Marcocci C. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy / C. Marcocci, L. Bartalena, R. Rocchi, [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P. 3561–3566.
 33. Marcocci C. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study / C. Marcocci, G. Bruno-Bossio, L. Manetti, [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 1999. – Vol. 51. – P. 503–508.
 34. Martins J. M. Comparison of practical methods for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Grave's ophthalmopathy / J. M. Martins, R. P. Furlanetto, L. M. Olivera, [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2004. – Vol. 60. – P. 726–733.
 35. Murakami Y. Evaluation of extraocular muscle enlargement in dysthyroid ophthalmopathy / Y. Murakami, T. Kanamoto, T. Tuboi, [et al.] // *Japanese Journal of Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 45. – No. 6. – P. 622–627.
 36. Ng C. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study / C. Ng, H. Yuen, K. Choi, [et al.] // *Hong Kong Medical Journal*. – 2005. – Vol. 11. – No. 11. – P. 320–321.
 37. Ohtsuka K. Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy / K. Ohtsuka, A. Sato, S. Kawaguchi // *American Journal of Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 135. – P. 285–290.
 38. Perros P. Clinical presentation and natural history of Graves' ophthalmopathy / P. Perros, A. J. Dickinson, P. Kendall-Taylor // *Bahn R. Thyroid eye disease*. – Boston : Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 119–138.

39. Perros P. Natural history of thyroid eye disease / P. Perros, P. Kendall-Taylor // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – No. 5. – P. 423–425.
40. Perros P. Ophthalmopathy / P. Perros, A. J. Dickinson // Braverman L. E., Utiger R. D. (eds.) *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, 9th Ed. Boston : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 474–487.
41. Prummel M. F. Clinical study: multicenter study on characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first EUGOGO experience / M. F. Prummel, A. Bakker, W. M. Wiersinga, [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2003. – Vol. 148. – No. 5. – P. 491–495.
42. Prummel M. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience / M. Prummel, A. Bakker, W. Wiersinga, [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2003. – Vol. 148. – P. 491–495.
43. Rubin P. A. Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy / P. A. Rubin, L. M. Watkins, S. Rumelt, [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – No. 11. – P. 2061–2064.
44. Robert P. Y. Complications de l'ophtalmopathie dysthyroïdienne / P. Y. Robert, P. Camezind, J. P. Adenis // *Journal Français d'Ophthalmologie*. – 2004. – Vol. 27. – No. 7. – P. 819–821.
45. Salvi M. Efficacy of rituximal treatment for thyroid-associated ophthalmopathy / M. Salvi, G. Vannucchi, L. Campl, [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154. – P. 511–517.
46. Schaefer U. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy / U. Schaefer, S. Hesselmann, O. Micke, [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2002. – Vol. 52. – P. 192–197.
47. Steinsapir K. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy / K. Steinsapir, R. Goldberg // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 451–452.
48. Van Dyk H. J. Orbital Graves' disease. A modification of the "NOSPECS" classification / H. J. Van Dyk // *Ophthalmology*. – 1981. – Vol. 88. – No. 6. – P. 479–483.
49. Wasowska M. Ocular hydrodynamics in patients with infiltrative edematous exophthalmos in Graves' disease / M. Wasowska, J. Janik, S. Zgliczynski // *Klinika Oczna*. – 1990. – Vol. 92. – P. 237–238.
50. Wiersinga W. M. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy – current understanding / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – P. 501–503.
51. Wiersinga W. M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects / W. M. Wiersinga // *Pediatric Endocrinology Reviews*. – 2004. – Vol. 1. – Suppl. 3. – P. 435–441.
52. Yassur I. Thyroid orbitopathy / I. Yassur, G. J. Ben Simon, N. Rosen // *Harefuah*. – 2003. – Vol. 142. – No. 5. – P. 377–380.

REFERENCES

1. Abdazova R. B., Nugmanova L. B., Chzhen T. R. Endocrine ophthalmopathy: etiology, pathogenesis, classification, clinic, treatment. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* [International journal of endocrinology]. 2009; (24): 24–31 (in Russian).
2. Brovkina A. F. *Endocrinal ophthalmopathy*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008, 184 p. (in Russian).
3. Brovkina A. F., Pavlova T. L. Endocrinal ophthalmopathy from the standpoint of an ophthalmologist and endocrinologist. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2004; (208): 539–549 (in Russian).
4. Brovkina A. F., Tyutyunnikova A. M. On the method of assessment of the clinical course of edematous exophthalmos and psevdotumora. *Vestnik oftalmologii* [Bulletin of ophthalmology]. 1990; (2): 16–19 (in Russian).

5. Krassas G., Versinga V. Modern concepts of diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy. *Thyroid international*. 2007; (3): 102–113 (in Russian).
6. Kuznetsova A. V., Arefeva Ye. V., Volkova Ye. A. *Endocrinal ophthalmopathy*. Saint Petersburg, 2006, 47 p. (in Russian).
7. Amano Y., Amano M., Kumazaki T. Normal contrast enhancement of extraocular masses: fat-suppressed MR findings. *American Journal of Neuroradiology*. 1997; (18): 161–164.
8. Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2010; (362): 726–738.
9. Balazs C., Kiss E., Vamos A., Molnar I., Farid N. R. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998; (88): 1999–2002.
10. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; (90): 5497–5499.
11. Bartalena L., Pinchere A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews*. 2000; (21): 168–199.
12. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002; (12): 245–250.
13. Boergen K. P. Ophthalmological diagnosis in autoimmune orbitopathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1991; (97): 235–242.
14. Bogdanici C., Marcu C. Graves' ophthalmopathy – a prospective clinical study. *Ophthalmologia*. 1999; (48): 19–25.
15. Bouzas E. A., Karadimas P., Mastorakos G., Koutras D. A. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2000; (129): 618–622.
16. Burch H. B., Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. 1993; (14): 747–793.
17. Cockerham K. P., Hidayat A. A., Brown H. G., Cockerham G. C., Graner S. R. Clinicopathologic evaluation of the Muller muscle in thyroid-associated orbitopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; (86): 102–104.
18. Cockerham K. P., Kennerdell J. S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; (86): 102–107.
19. Dickinson A. J. Clinical manifestations. *Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach*. Karger, 2007, pp. 1–26.
20. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy. *Seminars in Ophthalmology*. 2002; (17): 18–21.
21. Goh M., McNab A. Orbital decompression in Graves' orbitopathy efficacy and safety. *Internal Medicine Journal*. 2005; (35): 586–591.
22. Gorman C. A., Garrity J. A., Fatourechi V., Bahn R. S., Petersen I. A., Stafford S. L., Earle J. D., Forbes G. S., Kline R. W., Bergstralh E. J., Offord K. P., Rademacher D. M., Stanley N. M., Bartley G. B. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001; (108): 1523–1534.
23. Gorman C. A., Garrity J. A., Fatourechi V., Bahn R. S., Petersen I. A., Stafford S. L., Earle J. D., Forbes G. S., Kline R. W., Buettner H., Robertson D. M., Bergstralh E. J., Offord K. P., Rademacher D. M., Stanley N. M., Bartley G. B. The aftermath of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2002; (109): 2100–2107.
24. Gracia Naya M., Usón M., López-López A., Tapiador M. J., Ara J. R. Thyroid ophthalmopathy as a unique clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Revue Neurologique*. 1995; (23): 1059–1062.
25. Henzen C. Hyperthyreoidose – Differenzialdiagnose und differenzierte Therapie. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*. 2003; (92): 18–24.
26. Heufelder A. E. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2000; (1): 87–95.
27. Kim J., LaBree L., Levin L., Feldon S. E. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; (88): 72–74.

28. Kubo T., Shimizu J., Furujo M., Takeuchi A., Yoshioka-Iwaso H., Eguchi N., Fukuhara S., Koyama T., Kanadani T., Shiraga H., Oshima K. An infant case of Graves' disease with ophthalmopathy. *Endocrine Journal*. 2005; (52): 647–650.
29. Lazarus J. H. Relation between thyroid eye disease and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*. 1998; (8): 437.
30. Looi A. L., Luu C. D., Wong T. Y., Seah L. L., Rootman J. Factors associated with decompression and strabismus surgery in thyroid eye disease. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2005; (34): 154–157.
31. Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1999; (107): 164–167.
32. Marcocci C., Bartalena L., Rocchi R., Marinò M., Menconi F., Morabito E., Mazzi B., Mazzeo S., Sartini M. S., Nardi M., Cartei F., Cionini L., Pinchera A. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; (88): 3561–3566.
33. Marcocci C., Bruno-Bossio G., Manetti L., Tanda M. L., Miccoli P., Iacconi P., Bartolomei M. P., Nardi M., Pinchera A., Bartalena L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total theoiectomy: a case-control study. *Clinical Endocrinology*. 1999; (51): 503–508.
34. Martins J. R., Furlanetto R. P., Oliveira L. M., Mendes A., Passerotti C. C., Chiamolera M. I., Rocha A. J., Manso P. G., Nader H. B., Dietrich C. P., Maciel R. M. Comparison of practical methods for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Grave's ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology*. 2004; (60): 726–733.
35. Murakami Y., Kanamoto T., Tuboi T., Maeda T., Inoue Y. Evaluation of extraocular muscle enlargement in dysthyroid ophthalmopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2001; (45): 622–627.
36. Ng C. M., Yuen H. K., Choi K. L., Chan M. K., Yuen K. T., Ng Y. W., Tiu S. C. 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): 320–321.
37. Ohtsuka K., Sato A., Kawaguchi S., Hashimoto M., Suzuki Y. Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2003; (135): 285–290.
38. Perros P., Dickinson A. J., Kendall-Taylor P. Clinical presentation and natural history of Graves' ophthalmopathy. In: Bahn R. *Thyroid eye disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001, pp. 119–138.
39. Perros P., Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998; (8): 423–425.
40. Perros P., Dickinson A. J. Ophthalmopathy. In: Braverman L. E., Utiger R. D. (eds.) *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text, 9th Ed*. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 474–487.
41. Prummel M. F., Bakker A., Wiersinga W. M., Baldeschi L., Mourits M. P., Kendall-Taylor P., Perros P., Neoh C., Dickinson A. J., Lazarus J. H., Lane C. M., Heufelder A. E., Kahaly G. J., Pitz S., Orgiazzi J., Hullo A., Pinchera A., Marcocci C., Sartini M. S., Rocchi R., Nardi M., Krassas G. E., Halkias A. Clinical study: multicenter study on characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first EUGOGO experience. *European Journal of Endocrinology*. 2003; (148): 491–495.
42. Prummel M. F., Bakker A., Wiersinga W. M., Baldeschi L., Mourits M. P., Kendall-Taylor P., Perros P., Neoh C., Dickinson A. J., Lazarus J. H., Lane C. M., Heufelder A. E., Kahaly G. J., Pitz S., Orgiazzi J., Hullo A., Pinchera A., Marcocci C., Sartini M. S., Rocchi R., Nardi M., Krassas G. E., Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *European Journal of Endocrinology*. 2003; (148): 491–495.
43. Rubin P. A., Watkins L. M., Rumelt S., Sutula F. C., Dallow R. L. Orbital computed tomo-

graphic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy. *Ophthalmology*. 1998; (105): 2061–2064.

44. Robert P. Y., Camezind P., Adenis J. P. Complications de l'ophtalmopathie dysthyroïdienne. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2004; (27): 819–821.

45. Salvi M., Vannucchi G., Campi I., Rossi S., Bonara P., Sbrozzi F., Guastella C., Avignone S., Pirola G., Ratiglia R., Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximal treatment for thyroid-associated ophthalmopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2006; (154): 511–517.

46. Schaefer U., Hesselmann S., Micke O., Schueller P., Bruns F., Palma C., Willich N. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002; (52): 192–197.

47. Steinsapir K., Goldberg R. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2003; (110): 451–452.

48. Van Dyk H. J. Orbital Graves' disease. A modification of the "NOSPECS" classification. *Ophthalmology*. 1981; (88): 479–483.

49. Wasowska M., Janik J., Zgliczynski S. Ocular hydrodynamics in patients with infiltrative edematous exophthalmos in Graves' disease. *Klinika Oczna*. 1990; (92): 237–238.

50. Wiersinga W. M., Prummel M. F. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy – current understanding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; (86): 501–503.

51. Wiersinga W. M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2004; (1): 435–441.

52. Yassur I., Ben Simon G. J., Rosen N. Thyroid orbitopathy. *Harefuah*. 2003; (142): 377–380.

Стаття надійшла в редакцію 01.04.2016 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 14.04.2016 р.