

Офтальмологическое средство Систейн® в лечении эндокринной офтальмопатии

С.В. СААКЯН,
О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА

Московский НИИ глазных
болезней им. Гельмгольца
Росмедтехнологий

По данным Всемирной организации здравоохранения на 2000 год 1,5 млрд жителей Земли имеют риск развития йоддефицитных заболеваний (ИДЗ), 655 млн людей в мире имеют эндемический зоб, 43 млн – нарушения функции мозга и умственную отсталость вследствие йодного дефицита. Важным социальным аспектом этой патологии в последние годы является увеличение заболеваемости тиреопатиями среди детей, которая достигает 9,6-11,8% по разным регионам нашей страны (7, 24). ДТЗ регистрируется у 0,1 на 10 тыс. детей (младшего возраста) и у 3 на 100 тыс. подростков (11, 20).

Нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) сопровождаются экстра-тиреоидными проявлениями: эндокринной офтальмопатией (ЭО), дерматопатией и акропатией. В связи с этим возросла актуальность изучения различных аспектов ЭО. При ЭО, кроме мягких тканей орбиты, может поражаться роговица, зрительный нерв, в ряде случаев –

ЭО сопровождается вторичной гипертезией (8, 10).

Диагностируют ЭО как при диффузно-токсическом зобе, так и при аутоиммунном тиреоидите. Кроме того, ЭО может встречаться изолированно без нарушения функции ЩЖ, так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса (7, 31). Чаще ЭО встречается при ДТЗ – приблизительно в 80-95% случаев, при эутиреозе – 15-20%, при гипотиреозе – 2-5% больных (13, 15, 17, 18, 23, 25, 28 – 32). При клиническом обследовании ЭО обнаруживают более чем у трети пациентов с ДТЗ, однако при помощи современных методов визуализации орбиты она может быть продемонстрирована практически у всех (32).

Наиболее ранними клиническими симптомами ЭО являются ощущение «песка в глазах», слезотечение, отек век, расширение глазной щели, редкое мигание (симптом Штельвага), светобоязнь (9, 14 – 16, 19, 22, 26 – 28, 30, 32). В развитой стадии заболевания симптоматика многообразна. Почти у половины больных отсутствует корреляция между степенью выраженности

глазных симптомов и функциональным состоянием ЩЖ. Жалобы, с которыми больные обращаются к врачу (сухость глаз, резь в глазу, усиливающиеся к концу рабочего дня, чувство инородного тела, слезотечение, покраснение) присущи различным глазным заболеваниям, что, в свою очередь, затрудняет раннее выявление ЭО. Дискомфорт, обусловленный перечисленными симптомами, может появляться на ранней стадии развития патологического процесса, подчас до возникновения экзофтальма, появление которого утяжеляет описанные симптомы (3). Вышеописанная клиническая картина свойственна симптомо-комплексу известному в офтальмологии как «синдром сухого глаза» (ССГ). Чтобы избежать ошибки в ранней диагностике ЭО, следует помнить о возможности поражения органа зрения при эутиреоидном состоянии и гипотиреозе, многообразии клинических проявлений ЭО, вероятности метакоронарного поражения орбит. Также необходимо иметь в виду, что это заболевание может развиваться как до начала поражения ЩЖ, так и спустя годы. Следует учитывать и возможность развития глазной симптоматики раньше клинических признаков поражения ЩЖ (4). Одновременно следует иметь в виду, что микропризнаки ССГ могут развиваться на фоне компенсаторно повышенного слезоотделения – таков защитный рефлекс. Подобный кажущийся парадокс способен ввести в заблуждение не

Лечение пациентов с системно-органной формой ССГ до настоящего времени является сложной задачей, учитывая тяжесть основной патологии. При этом лечение пациентов препаратом Систейн® показало высокую эффективность, что достигнуто за счет его пролонгированного действия и улучшения качества жизни пациентов. Одновременно с препаратами – слезозаместителями в терапии изменений роговицы следует дополнительно проводить и соответствующую симптоматическую терапию.

только потенциального пациента, но и специалиста.

При сборе анамнеза следует помнить, что существует перечень препаратов, длительное применение которых приводит к снижению слезопродукции (Fox R.I., Lemp M.A., 1994).

К ним относятся:

- *средства, снижающие артериальное давление:* альфа-1- и альфа-2-адреноблокаторы (Клонидин, Празозин, Минипресс); бета-адреноблокаторы (Пропранолол, Индерал и др.); алколоид раувольфии резерпин, метилдофа (Альдомет);

- *адреномиметические вещества:* эфедрин;

- *антиаритмические препараты:* дизопирамид (Norpace), мексилетин;

- *антидепрессанты:* амитриптилин (Elavil), имипрамин (Tofranil), дезипрамин (Norgramin), доксепин (синекван);

- *противопаркинсонические препараты:* циклодол (Trihexyphenidil hydrochloridum); бипериден; проциклидин;

- *препараты для лечения язвенной болезни:* атропиноподобные средства; метоклопрамид (Реглан), а также средства, снижающие сократительную способность желудка;

- *«малые» транквилизаторы:* хлордиазепоксид (Librium), диазепам (Valium), нитразепам, кломипрамид, ниапамид;

- *антигистаминные препараты:* дифенгидрамингидрохлорид (Бенадрил);

- *нейролептики фенотиазинового ряда:* тиоридазин (Mellari);

- *оральные контрацептивные средства:* прогестин-эстрогенные комбинации;

- *глазные капли:* бета-адреноблокаторы (Тимолол, Оптимол, Арутимол и др.), местные анестетики (Дикаин), холинолитики (Атропин, Гоматропин, Скополамин).

Синдром «сухого глаза» (dry eye syndrome) – это не конкретная болезнь. Под этим названием объединяют патологические состояния, при которых нарушается увлаж-

нение глаза слезой. Заболевания, сопровождающиеся нарушением прероговичной слезной пленки, в литературе описываются под разными названиями: синдром «сухого глаза», «сухой синдром», болезнь «сухого глаза», «сухие глаза», роговичный ксероз, роговично-конъюнктивальный ксероз, сухой кератоконъюнктивит (Ю.Ф. Майчук, с соавт., 2008). Роговично-конъюнктивальным ксерозом страдают до 12% больных офтальмологического профиля в возрасте до 40 лет и свыше 67% пациентов старше 50 лет (2). Недавний анализ данных больных ЭО, впервые обратившихся к офтальмологу, показал, что поражение роговицы (кератопатия, кератит и язва) выявлено в 39,21% (5).

Слезная жидкость является физиологической средой, в которой осуществляются сложные биохимические и иммунные реакции, необходимые для поддержания функционального состояния глаза. Слезная жидкость состоит из трех слоев: внутреннего, среднего и наружного. Внутренний (слизистый или муциновый) слой находится в непосредственном контакте с глазом, являясь фундаментом для всей пленки. Средний (водный) слой обеспечивает питание роговицы влагой. Этот слой почти полностью состоит из воды. Наружный (липидный) слой – тончайший слой жира, который замедляет испарение воды с поверхности слезной пленки. Поверхность роговицы и конъюнктивы глаза в норме должна быть покрыта тонким слоем слезной пленки, которая является смазкой между глазом и веками при движениях глазного яблока, защищает его от высыхания, питает роговицу и защищает глаз от патогенных микробов. Если в слезной пленке под воздействием различных факторов возникают разрывы, то происходит раздражение насыщенного нервными окончаниями эпителия роговицы, что приводит к появлению симптомов «сухого глаза».

Покрывая поверхность роговицы, слезная пленка помогает выполнять роговице оптическую функцию. Для нормального функционирования роговицы, как оптической линзы, ее поверхность должна быть идеально гладкой, сферичной, прозрачной. Влажность и гладкость поверхности роговицы обеспечивается прероговичной слезной пленкой при ее равномерном перераспределении по всей поверхности роговицы за счет мигательных движений век. Кроме того, слезная пленка выполняет защитную и трофическую функции.

Синдром «сухого глаза» (dry eye syndrome) – это не конкретная болезнь. Под этим названием объединяют патологические состояния, при которых нарушается увлажнение глаза слезой. Заболевания, сопровождающиеся нарушением прероговичной слезной пленки, в литературе описываются под разными названиями: синдром «сухого глаза», «сухой синдром», болезнь «сухого глаза», «сухие глаза», роговичный ксероз, роговично-конъюнктивальный ксероз, сухой кератоконъюнктивит.

Согласно этиологической классификации (6), выделяют 4 основные формы ССГ. Отдельно выделяют комбинированную форму, при которой могут сочетаться признаки из 4 основных форм: системно-органная; блефароконъюнктивальная; экзогенная форма; роговичная и комбинированная формы. В группу с системно-органной ССГ относятся пациенты с синдромом Шегрена, Стивенса-Джонса, Райли-Дэя. К этой же форме авторы отнесли ССГ при ЭО, сахарном диабете, лимфоме, амилоидозе, гемохроматозе, врожденных и наследственных аномалиях развития слезной железы. Недавние исследования продемонстрировали наличие в ткани слезной железы пролактиновых рецепторов, что объясняет изменения в функционировании слезной железы при различных

дисгормональных состояниях, а также состояниях менопаузы, постменопаузы и связанном с ними кератоконъюнктивите Сикка.

С практической точки зрения ССГ может протекать в различных по тяжести клинических формах – легкой, средней, тяжелой и особо тяжелой (терминальной). Легкая форма характеризуется наличием у больных микропризнаков заболевания субъективного и объективного характера, которые развивались на фоне компенсаторно повышенной слезопродукции. Средняя степень протекает с типичными обратимыми признаками (кератопатия, гиперемия конъюнктивы и др.). При тяжелой форме появляются эпителиальные и стромальные язвы роговицы, неоваскуляризация роговицы, «сухой» кератоконъюнктивит и рецидивирующая эрозия роговицы (2). При терминальной форме отмечают развитие у больных ССГ кератита (вследствие несмыкания глазной щели), ксеротической язвы роговицы, отмечают снижение зрения за счет серьезного поражения роговицы.

Диагностика ССГ, особенно ранняя, довольно непроста. Она требует обязательного тщательного осмотра офтальмологом и осмысления порой невнятных, субъективных жалоб пациента, умения правильно их истолковать. Существенно повышают возможности диагностики биомикроскопия с использованием витальных красителей (0,1% флюоресцеин натрия и 1% бенгальский розовый), позволяющая получать различные взаимодополняющие сведения. Флюоресцеин окрашивает поверхностные дефекты и через эти дефекты проникает в межклеточное пространство. Он не окрашивает

живые и мертвые клетки. Этот тест позволяет выявить точечные дефекты эпителия, характерные для ССГ. Важное место в диагностике ССГ отводится тестам на определение уровня слезопродукции. Наибольшее распространение получили проба Ширмера и некоторые др. пробы.

Лечение ССГ при ЭО должно быть направлено не только на купирование симптомов (субъективных ощущений пациентов) и признаков (объективной офтальмологической картины), но и устранение самой причины основного заболевания. Исходя из этого, все проводимое лечение подразделяется на три основные группы: корнеозащитное, слезосохраняющее и этиотропное лечение. Принцип действия препаратов-слезозаменителей основан на восполнении дефицита водного слоя прероговичной слезной пленки, а также на удержании слезной пленки в стабильном положении. Это очень важно, так как при аномалии прероговичного слоя слезной пленки происходит нарушение смачиваемости и повреждение поверхностных структур глаза, что ведет к развитию дистрофических изменений роговицы и конъюнктивы, а также к стойкому хроническому дискомфورتу у больных.

Среди корнеопротекторов в настоящее время наибольшее распространение приобрели препараты группы «Искусственные слезы» и препараты, улучшающие эпителизацию роговицы (лубриканты), которые назначаются офтальмологом индивидуально с учетом тяжести поражения роговицы. В настоящее время определены показания к назначению каждой группы препаратов, их положительные и отрицательные качества. Основным

недостатком «искусственных слез» на водной основе является необходимость их частых инстилляций в связи с быстрой элиминацией. Поэтому они требуют более частого закапывания и, как следствие, происходит вымывание из конъюнктивной полости остатков нативной слезной жидкости и содержащихся в ней важных в метаболическом отношении субстанций. Гелевые «искусственные слезы» не требуют частых инстилляций, так как продолжительность их эффекта после однократного закапывания составляет около 6 часов. В последнее время широко применяются препараты «искусственной слезы» на гелевой основе, которые обладают пролонгированным действием и, в то же время, из-за большей вязкости могут формировать более устойчивую слезную пленку при неровностях роговицы. В связи с этим препараты «искусственной слезы» низкой вязкости следует заменять на гелевые, применяемые с меньшей частотой.

К последней группе препаратов относится препарат Систейн® (компания Alcon). Главной составляющей препарата Систейн® являются гидрофильные полимеры, которые благодаря своей структуре и молекулярному весу удерживаются на поверхности глаза, смазывая последнюю, способствуя улучшению питания роговицы и конъюнктивы, что в конечном результате уменьшает или нивелирует дискомфорт в глазу (1, 21). Повышенная вязкость «искусственной слезы» препятствует быстрому оттоку жидкости из конъюнктивной полости, что также является благоприятным фактором (12).

В последнее время в нашей клинике при лечении ССГ у больных ЭО мы используем препарат Систейн®, имеющий сбалансированный ионный состав. В основе препарата – уникальная полимерная основа, полученная из гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата Систейн® после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается

В основе препарата Систейн® – уникальная полимерная основа, полученная из гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается в гель. Гелеобразование обусловлено изменением pH препарата при соприкосновении со слезой.

в гель. Гелеобразование обусловлено изменением pH препарата при соприкосновении со слезой. Во флаконе глазные капли Систейн® при pH 7,0 находятся в виде жидкости. После инстилляции в конъюнктивальную полость, где слеза имеет pH~7,5-7,8, запускается механизм перехода препарата Систейн® из жидкости в гель, который равномерно покрывает поверхность глаза, увлажняет, обеспечивает комфорт и предохраняет глаза от сухости, раздражения, чувства жжения, чувства инородного тела или песка. Образование геля, с одной стороны, удлиняет время увлажнения поверхности глаза, а с другой – создает на ней структуру, приближающуюся по своим свойствам к нейтральному муцину. Систейн® закапывают по 1-2 капли в каждый глаз. Благодаря безопасному консерванту Поликвад, препарат Систейн® может использоваться в течение 6 месяцев после вскрытия флакона.

Препарат Систейн® назначали больным как после проведенной базисной терапии ЭО (17 человек), так и пациентам, которым диагноз установлен впервые (14 человек). Клинические проявления заболевания позволяли ограничиться только симптоматическим лечением глаз. Таким образом лечение проведено 31 пациенту (Ж : М = 3,43 : 1), в возрасте от 28 до 63 лет (в среднем – 49,4 года).

Среди больных, которым Систейн® назначали в поддерживающей схеме по 1-2 капли 3 раза в день длительно после основного курса терапии, в стадии субкомпенсации находились все. Срок наблюдения за этой группой составил от 1 до 6 мес. (в среднем – 3,7 мес.).

Основной жалобой другой группы больных были слезотечение, чувство инородного тела, чувство дискомфорта и др., которые усиливались в течение суток. При этом в клинической картине обращали на себя внимание персистирующие отеки век, непостоянная ретракция верхнего века, редкое мигание, иногда – непостоянная диплопия при крайних отведениях глаз, полное смыкание глазной щели. В половине наблюдений мы отметили наличие поверхностных дефектов в нижних отделах роговицы, которые окрашивались флуоресцеином. Наличие десквамации эпителия роговицы можно объяснить механической травмой роговицы при вытирании слезы или неполным смыканием глазной щели во время сна. Этой группе пациентов назначали симптоматическое лечение, включавшее, наряду с метаболической, нейротрофической, репаративной и др. терапией, местное лечение, а именно – слезозаместители (Систейн®). Систейн® назначался длительно всем, в том числе после исчезновения жалоб.

На основании предварительного анализа результативности применения препарата Систейн® больным ЭО различной тяжести поражения роговицы отмечено, что монокомпонентное лечение пациентов с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести наиболее эффективно. ➡

СИСТЕЙН®



Подробности на сайте
www.systane.ru

КАПЛЯ КОМФОРТА ДЛЯ ВАШИХ ГЛАЗ

- снимает проявления синдрома «сухого глаза»
- обладает уникальной способностью превращаться из жидкости в гель после закапывания
- не вызывает затуманивания зрения
- обеспечивает длительный комфорт в течение дня

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по применению офтальмологического средства СИСТЕЙН® Рег. уд-е ФС №2006/2778 от 28.12.2006


В отношении больных с тяжелым поражением роговицы, наряду с препаратом Систейн®, мы использовали глазные капли, улучшающие трофику, репаративные процессы, а также стимуляторы регенерации тканей.

Наиболее показательными критериями эффективности проводимой терапии больным ЭО оказались показатели субъективного дискомфорта и объективных симптомов роговично-конъюнктивального ксероза. Уменьшение субъективных и объективных признаков, достигнутое во время лечения препаратом Систейн®, служит убедительным доказательством его высокой эффективности. Это обусловлено более длительным присутствием увлажняющей пленки на поверхности глазного яблока.

Таким образом, клинические симптомы «сухого глаза» у больных ЭО удается купировать инстилляциями препаратов группы «Искусственные слезы». Применение слезозаменителей, как правило, должно быть длительным с учетом хронического течения заболевания и возможности появления рецидивов. Так как искусственные заменители слезы увлажняют открытую поверхность глаза, они дольше удерживаются на поверхности роговицы и конъюнктивы за счет повышенной вязкости и защищают их от высыхания.

Лечение пациентов с системно-органной формой ССГ до настоящего времени является сложной задачей, учитывая тяжесть основной патологии. При этом лечение пациентов препаратом Систейн®

показало высокую эффективность, что достигнуто за счет его пролонгированного действия и улучшения качества жизни пациентов. Одновременно с препаратами – слезозаменителями в терапии изменений роговицы следует дополнительно проводить и соответствующую симптоматическую терапию.

Несмотря на кажущееся многообразие методов лечения больных с синдромом «сухого глаза» и широкий ассортимент препаратов «искусственной слезы», рассматриваемая проблема все еще далека от своего оптимального решения. Возможно, поиск новых лечебных средств, в большей степени ориентированных на патогенез ксеротического процесса, и послужит совершенствованию медикаментозной терапии таких больных. 

Литература

1. Бржеский В.В., Садовникова Н.Н., Прозорная Л.П. Обтурация слезных канальцев в лечении больных с тяжелым и особо тяжелым синдромом «сухого глаза» // VI Всероссийская школа офтальмолога: Сб. науч. тр. под ред. Проф. Е.А. Егорова. М., 2007. С. 315-321.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) // Изд. 2-е, част. перераб. и доп., СПб.: Издательство Левша. Санкт-Петербург», 2003. – 119 с.
3. Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. Профилактика и лечение синдрома «сухого глаза» при эндокринной офтальмопатии // Синдром сухого глаза, 2003, № 4, с. 21-24.
4. Гришина Е.Е., Мослехи Ш. О причинах поздней диагностики эндокринной офтальмопатии // Клиническая офтальмология, 2007, т. 8, № 2, с. 55-57.
5. Мослехи Ш. Клинические особенности ранних форм эндокринной офтальмопатии // Автореф. на соиск. звания к.м.н. М., 2008. 22 с.
6. Полуинин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая классификация синдрома сухого глаза // Рефракционная хирургия и офтальмология, 2003, т. 3, № 3, с. 53-56.
7. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита // М.: Видар, 2005, 240 с.
8. Åsman P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy // Acta Ophthalmol. Scand., 2003, V. 81, № 5, p. 437-48.
9. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Pinchera A. Management of thyroid eye disease // Europ J Nucl Med., 2002, v. 29, suppl. 2, p. 458-465.
10. Ben Ayed H., Hamedani M., Bok C., Baraco P., Oubaaz A., Morax S. Intraocular high pressure in thyroid-associated orbitopathy: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and management. Three case reports // J Fr Ophthalmol., 2002, V. 25, № 1, p. 15-22.
11. Birrell G., Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? // Archives of Disease in Childhood. 2004, V 89, p. 745-750.
12. Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge // Heidelberg. Kaden, 2001. 214 S.
13. Cakir M. Euthyroid Graves' ophthalmopathy with negative autoantibodies // J Natl Med Assoc. 2005, V 97, N 11, p. 1547-1549.
14. Cawood T., Moriarty P., O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease // BMJ, 2004. V 329, № 7462, p. 385-390.
15. Cmelo J., Chynoransky M., Podobova M., Benejova Z., Blaskova J., Ferkova S., Farkasova B., Kalafutova I., Kramplova K., Lackova A., Malacka D., Micevova K., Olahova S., Petrakova E., Podobova M., Prokesova D., Rybar, Ruzinakova S., Smoradkova A., Ateklac J., Valaskova T., Veres I. Epidemiology of the endocrine orbitopathy // Cesk Slov Oftalmol., 2006, V. 62, № 6. p. 373-380.
16. Cockerham K.P., Kennerdell J.S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View. // Br. J. Ophthalmol., 2002; V. 86, p. 102-107.
17. Durairaj V.D. Clinical perspectives of thyroid eye disease // Am J Med., 2006, V. 119, № 12, p. 1027-1028.
18. Durairaj V.D., Bartley G.B., Garrity J.A. Clinical features and treatment of graves ophthalmopathy in pediatric patients // Ophthal Plast Reconstr Surg., 2006, V. 22, № 1, p. 7-12.
19. Fung S., Malhotra R., Selva D. Thyroid orbitopathy // Aust Fam Physician., 2003, V. 32, № 8, p. 615-20.
20. Gruters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis // Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999, V. 107, Suppl 5. S. 172-174.
21. Herrick R.S. A subjective approach to the treatment of dry eye syndrome // Lacrimal gland, tear film and dry eye syndromes / Ed. Sullivan D.A. – NY: Plenum Press, 1994, p. 571-576.
22. Kahaly G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy // Eur J Endocrinol, 2001, V. 145, № 2, p. 107-18.
23. Kim J.M., LaBree L., Levin L., Feldon S.E. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status // Br J Ophthalmol., 2004, V 88, № 1, p. 72-74.
24. Krassas G.E., Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease-clinical, endocrine and therapeutic aspects // J Pediatr Endocrinol Metab., 2006, V. 19, № 10, p. 1193-1206.
25. Lazarus J.H., McKeag D., Lane C., Baldeschi L., Boboridis K., Dickinson J.A., Hullo A., Kahaly G., Krassas G., Marcocci C., Marino M., Mourits M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Perros P., Pinchera A., Pitz S., Prummel Deceased M.F., Sartini M.S., Wiersinga W.M. Clinical Features of Dys-thyroid Optic Neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Survey // Br J Ophthalmol. 2006 Oct 31.
26. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol., 2000, V 118, N 9, p. 1264-1268.
27. Ozawa Y. Edema in endocrine and metabolic diseases // Nippon Rinsho., 2005, V. 63, N 1, p. 85-90.
28. 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 // Europ J Endocrinol, 2003, V. 148, Is. 5, p. 491-495.
29. Sun H., Jiao Q., Tan L., Wang S., Ning G., Zhao Y.J. Thyroid-associated ophthalmopathy: a clinical study of 381 cases // Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2006, V. 45, № 5, p. 400-402.
30. Teshome T., Seyoum B. Graves' thyroid ophthalmopathy in Ethiopian patients // Ethiop Med J., 2001, V. 39, № 1, p. 1-8.
31. Wiersinga W.M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects // Pediatr Endocrinol Rev., 2004, Suppl. 3, p. 513-517.
32. Wiersinga W.M., Prummel M.F. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy – current understanding // J Clin Endocrinol Metab., 2001, V. 86, p. 501-503.