

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы*

ЭНДОКРИНОЛОГИ:

Акад. РАН И.И. ДЕДОВ¹, акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, проф. Н.Ю. СВИРИДЕНКО¹, проф. Е.А. ТРОШИНА¹, проф. В.В. ФАДЕЕВ¹, к.м.н. И.М. БЕЛОВАЛОВА¹, к.м.н. М.С. ШЕРЕМЕТА¹, проф. П.О. РУМЯНЦЕВ¹, проф. Н.А. ПЕТУНИНА², проф. Е.Н. ГРИНЕВА³, проф. Л.Г. СТРОНГИН⁴

ОФТАЛЬМОЛОГИ:

Проф. В.В. НЕРОЕВ⁵, проф. Л.А. КАТАРГИНА⁵, проф. С.В. СААКЯН⁵, д.м.н. О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА⁵, д.м.н. В.В. ВАЛЬСКИЙ⁵, акад. РАН А.Ф. БРОВКИНА⁶, к.м.н. Д.С. АТАРШИКОВ¹, к.м.н. Е.Г. БЕССМЕРТНАЯ¹, д.м.н. Д.В.ЛИПАТОВ¹, проф. Ю.С.АСТАХОВ³, проф. Э.И. СЕЙДАШЕВА⁷, проф. А.В. ЗОЛОТАРЕВ⁸, проф. Л.И. ДОГАДОВА⁹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ³ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Москва; ⁴ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород; ⁵ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва; ⁶ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России, Москва; ⁷ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ГУЗ «Самарская областная офтальмологическая больница им. Т.М. Ерошевского», Самара; ⁹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток;

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии. Помощь больным с ЭОП недостаточна 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 ШЖ, 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 включения опыта международных центров по решению проблем ЭОП в отечественную практику, объединения усилий разных специалистов (эндокринологов, офтальмологов, радиологов, эндокринных хирургов, нейрохирургов) в решении проблем ЭОП явились предпосылками для создания данных рекомендаций.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, диффузный токсический зоб.

Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology

ENDOCRINOLOGISTS:

I.I.DEDOV¹, G.A.MELNICHENKO¹, N.Yu.SVIRIDENKO¹, E.A.TROSHINA¹, V.V.FADEEV¹, I.M.BELOVALOVA¹, M.S.SHEREMETA¹, P.L.RUMYANTSEV¹, N.A.PETUNINA², E.N.GRINEVA³, L.G.STRONGIN⁴

OPHTHALMOLOGISTS:

V. V. NEROYEV⁵, L.A. KATARGINA⁵, S. V. SAAKIAN⁵, O. G. PANTELEEVA⁵, V. V. VALSKY⁵, A.F. BROVKINA⁶, D. S. ATARSHIKOV¹, E.G. BESSMERTNAYA¹, D.V.LIPATOV¹, Yu.S.ASTAKHOV³, E.I. SAYDASHEVA⁷, A.V. ZOLOTAREV⁸, L.I. DOGADOVA⁹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia; ⁴Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; ⁶Russian Medical Academy of Postdegree Education, Moscow, Russia; ⁷North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; ⁸Samara Clinical Ophthalmic Hospital named after T.I. Eroshevsky, Samara, Russia; ⁹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is a multidisciplinary problem at the intersection of endocrinology and ophthalmology. The patients presenting with this condition experience deficit of adequate medical aid due to the poor cooperation between ophthalmologists and endocrinologists. There are practically no specialized centres in this country where the patients with EOP could receive the combined treatment of this pathology including the surgical intervention. Taken together, late diagnostics and delayed seeking the efficacious medical assistance, the absence of stable compensation of the functional disorders of the thyroid gland, erroneous identification of the phase of the disease, and incorrect choice of the methods for its treatment, the lack of coordination and consistency in the actions of ophthalmologists and endocrinologists are responsible for the low effectiveness of EOP treatment. On the other hand, the absence of the unified approach to diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy, the necessity of introducing the international experience gained in this field into the routine clinical practice and pooling efforts of representatives of different medical disciplines (endocrinologists, ophthalmologists, radiologists, endocrine surgeons, and neurosurgeons) created the prerequisites for the solution of the EOP problems and gave impetus to the development of the recommendations being proposed.

Key words: endocrine ophthalmopathy, diffuse toxic goiter.

Список сокращений

АИТ — аутоиммунный тиреоидит
 ДТЗ — диффузный токсический зоб
 ЗН — зрительный нерв
 КТ — компьютерная томография
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
 РБК — ретробульбарная клетчатка
 РЙТ — радиойодтерапия
 рТТГ — рецептор тиреотропного гормона
 РФП — радиофармпрепарат
 свТ₃ — свободный трийодтиронин
 свТ₄ — 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
¹³¹I — радиоактивный йод
^{99m}Tc — изотоп технеция

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 Кохрановскую 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 (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры опубликованных метаанализов;

— 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 ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее 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

Таблица 1. Уровни доказательности (1) и уровни рекомендаций (2)

1. Уровни доказательности [Агентство по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР 1992)]		
Ia	Доказательность, основанная на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований	
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном	
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании	
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном	
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай—контроль	
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов	
2. Уровни рекомендации [рекомендаций Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АHRQ, 1994)]		
уровень рекомендаций	уровень доказательности	описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

(EUGOGO, 2006), материалы Европейской Тиреологической Ассоциации (ETA, 2005), материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов (2011); клинические рекомендации эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности (2012), систематические обзоры, метаанализы и оригинальные статьи.

На оценке, 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 оценках обсуждались группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

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 про-

комментировать 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 (A—C), уровни доказательств (Ia, Ib, II, III, IV) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение

По современным представлениям, ЭОП (код МКБ — H06.2) — это аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ. В 80% случаев ЭОП развивается при ДТЗ, в 10% — при АИТ у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов и в 10% — на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов и ТТГ при отсутствии аутоиммунной патологии в анамнезе (так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса). 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 имеет место примерно в 5% случаев. 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 на фоне 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 (**уровень A—Ia**).

Тиреотоксикоз — 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-E-05.0) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с

Таблица 2. Степени тяжести тиреотоксикоза

Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свТ ₄ и свТ ₃
Манифестный тиреотоксикоз	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги — сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ ₄ и/или свТ ₃
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

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. ЭОП может возникать как до появления функциональных нарушений ЩЖ (26,3%), так и на фоне манифестации тиреотоксикоза (18,4%), или во время пребывания пациента в эутиреозе после медикаментозной коррекции.

Гипотиреоз — синдром, вызванный дефицитом тиреоидных гормонов ЩЖ или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Наиболее частой причиной гипотиреоза является АИТ.

Эпидемиология. ЭОП возникает в любом возрасте. Женщины болеют в 2—5 раз чаще, чем мужчины. Пик развития заболевания приходится на 40—44 и на 60—64 года у женщин, а у мужчин на 45—49 и на 65—69 лет. Ежегодно ЭОП диагностируется у 16% женщин и у 2,9% мужчин на 100 000 населения. С появлением новых методов исследования диагностики 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% — на фоне АИТ.

3. Диагностика ДТЗ

Диагноз ДТЗ основывается на характерной клинической картине и лабораторных показателях (низком содержании ТТГ и высоком уровне свТ₄ и свТ₃ в крови).

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

Клиническая картина. Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плакси-

вость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, дрожь в теле, потерю массы тела. 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, которое развивается не только у лиц с манифестным, но и с субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Вначале фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Выделяют 3 степени тяжести тиреотоксикоза (И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, 2000) (**табл. 2**).

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 ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

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

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется ^{99m}Tc , ^{123}I , реже ^{131}I (уровень В—IIb). ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 ч), 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 загрудинного зоба (уровень В—IIa).

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

4. Лечение ДТЗ

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 (уровень В—III). 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 антитиреоидных препаратов);
- оперативное (тиреоидэктомия);
- лечение ^{131}I .

4.3.1. Консервативное лечение ДТЗ

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или РЙТ, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения в течение 12—18 мес, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии (уровень В—IIb). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с фибрилляцией предсердий (уровень В—IIb). Важным условием планирования длительной тиреостатической 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 I триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтительнее 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 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 РЙТ или тиреоидэктомии.

4.3.2. Терапия ^{131}I ДТЗ

РЙТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тирео-

статическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12—18 мес), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным. Единственными противопоказаниями к лечению ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А—Ia**).

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

При активной ЭОП ($\text{CAS}=3,4$) после терапии ^{131}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 мес) и последующей отменой препарата (**уровень А—Ia**). При неактивной ЭОП после терапии ^{131}I курс глюкокортикоидов не проводится, особенно при отсутствии гипотиреоза (**уровень В—IIb**) 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 является 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 эутиреоидного состояния на фоне терапии тиамазолом (нормальный уровень свТ3, свТ4). Пре-

параты левотироксина (эутирокс, L-тироксин) назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1,7 мкг на 1 кг массы тела пациента. Определять уровень ТТГ следует через 4—6 нед после операции. При планировании оперативного лечения ДТЗ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой ЭОП ($\text{CAS} < 3$) предварительная подготовка не требуется, назначается только симптоматическое лечение (**уровень В—IIb**). В активную фазу ($\text{CAS} \geq 3$) до проведения хирургического лечения необходимо лечение глюкокортикоидами (пульс-терапия или пероральный прием) (**уровень С—IV**).

Способ лечения тиреотоксикоза (тирестатики, ^{131}I и/или тиреоидэктомия) менее важен в отношении ЭОП, чем своевременное достижение и поддержание эутиреоза. Кроме того, крайне важен частый контроль функции ЩЖ (каждые 4—6 нед) (**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 на 1 кг массы тела пациента. При эутиреозе исследуется уровень ТТГ в динамике (1 раз в 6 мес).

5. Диагностика АИТ и гипотиреоза

Определение концентрации ТТГ и свТ₄ позволяет выявить клинический или субклинический гипотиреоз или эутиреоидное состояние:

- концентрация ТТГ повышена, содержание свТ₄ в пределах нормальных значений (субклинический гипотиреоз);
- концентрация ТТГ повышена, содержание свТ₄ снижено (манифестный гипотиреоз);
- концентрация ТТГ и свТ₄ в пределах нормальных значений (эутиреоз).

Антитела к ТГ и ТПО выявляются у 80—90% больных АИТ. Определение антител к ТРО в качестве средства диагностики АИТ важнее, чем определение антител к ТГ. Исследование динамики содержания циркулирующих антител к ЩЖ с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не проводят, так как это не имеет диагностического и прогностического значения. При УЗИ ЩЖ определяется диффузное снижение эхогенности ткани, неоднородность структуры, усиление васкуляризации.

Цель лечения:

- компенсация функции ЩЖ (поддержание концентрации ТТГ в референсных значениях);
- коррекция нарушений, связанных с увеличением объема ЩЖ (если они есть).

Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительны препараты левотироксина натрия, эу-

тиреоз у взрослых достигается назначением левотироксина натрия в дозе 1,6—1,8 мкг/кг/сут. Начальную дозу препарата и время достижения полной заместительной дозы определяют индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой патологии. Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза — поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—1,5 мЕ/л. Концентрация ТТГ меняется очень медленно, ее исследуют не ранее чем через 8 нед после изменения дозы левотироксина натрия. Левотироксин натрия следует принимать натощак за 30 мин до приема пищи и как минимум с интервалом в 4 ч до и после приема других препаратов или витаминов. При эутиреозе исследуется уровень ТТГ в динамике (1 раз в 6 мес).

6. Диагностика ЭОП

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

Диагностика ЭОП основывается на патогномном симптомокомплексе, 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 врачом общей практики включает:

1. Исследование гормонального статуса (ТТГ, свТ3, свТ4, антител к ТПО, антител к рецептору ТТГ).
2. Направление на консультацию к врачам: офтальмологу и эндокринологу.

В алгоритм обследования врачом-офтальмологом входят:

1. Визометрия.
2. Тонометрия.
3. Обследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, репозиция глаза и др.).
4. Биомикроскопия.
5. Офтальмоскопия.
6. Компьютерная периметрия (уточненные поля зрения).

7. Исследование цветового зрения (по таблицам Рабкина).

8. КТ орбит в двух проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей, при отсутствии возможности проведения компьютерной томографии возможно проведение ультразвукового В-сканирования.

Алгоритм обследования врачом-эндокринологом представлен в разделе 3.

6.1. Классификации эндокринной офтальмопатии

В настоящее время известны несколько классификаций ЭОП. Отечественные авторы выделяют три формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. ЭОП разделяют также на **три стадии по степени компенсации** патологического процесса: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Наиболее распространенными и общепризнанными в мире классификациями являются определение тяжести ЭОП — NOSPECS (1969, 1977) и определение активности ЭОП — CAS (1989). 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 определять степень активности и тяжести ЭОП.

Внедрение в широкую клиническую практику методов визуализации мягких тканей орбиты позволили дополнить и расширить картину поражения органа зрения. Среди них — КТ, которая позволяет не только правильно поставить диагноз, но и определить вариант течения заболевания и выявить признаки, свидетельствующие о формировании синдрома вершины орбиты. Величина экзофтальма у больных ЭОП находится в сильной прямой корреляционной связи с величиной суммы размеров всех ЭОМ. Одновременное двустороннее увеличение ЭОМ отмечают во всех случаях активной ЭОП или при длительном течении заболевания, но первыми симптомами ЭОП может быть и неодновременное (метахронное) ЭОМ, а период между поражением орбит может достигать 3 лет. Вместе с тем только увеличение размера ЭОМ не является признаком активной ЭОП.

Для определения **варианта течения** ЭОП необходимо определить плотность орбитальной клетчатки, а также плотность и размеры ЭОМ. Наиболее часто встречается **смешанный вариант**, который характеризуется изменением размеров и плотности глазодвигательных мышц и отеком ретробульбарной клетчатки. **Миогенный вариант** характеризуется увеличением размера прямых и косых мышц глаза и изменением их плотности. Редкий вариант ЭОП, который

трудно поддается медикаментозному лечению, **липогенный**, при котором отмечено значительное увеличение объема жировой клетчатки и рентгенологические признаки ее отека. При этом размер и плотность ЭОМ не изменены (**уровень В—Ib**).

Таким образом, общепризнанные классификации ЭОП выделяют:

- характер патологического процесса (формы ЭОП);
- степень клинических проявлений (стадии ЭОП);
- динамику патологического процесса (активность и тяжесть).

6.2. Оценка активности и тяжести ЭОП

На основании анализа особенностей клинической картины офтальмолог оценивает активность и тяжесть ЭОП, что позволит в дальнейшем правильно подойти к выбору тактики лечения. **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 взгляде вверх или вниз;
- 3) покраснение век;
- 4) инъекция конъюнктивы;
- 5) отек век;
- 6) хемоз;
- 7) покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца.

ЭОП считается неактивной при 1—2 баллах, активной — при 3 и более баллах (CAS \geq 3/7—10). Дополнительные признаки определяют при динамическом наблюдении офтальмологом неактивной ЭОП (повторный осмотр через 2 мес), повторно устанавливают степень активности ЭОП для определения дальнейшей тактики ведения больного;

- 8) увеличение экзофтальма более чем на 2 мм за последние 2 мес;
- 9) уменьшение подвижности глаза более чем на 8° в любом направлении за последние 2 мес;
- 10) снижение зрения более чем на $1/_{10}$ остроты за последние 2 мес.

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, ассоциированного с феноменом 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 оптиче-

ской 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.

6.3. Диагностика ЭОП в специализированных центрах

В алгоритм обследования врачом-офтальмологом в специализированном центре входят:

1. Визометрия.
2. Биомикроскопия с витальными красителями.
3. Тонометрия по Маклакову (только при сохранности роговицы, при признаках повреждения даже эпителия роговицы — тонометрию проводят пальпаторно).
4. Офтальмоскопия.
5. Обследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, репозиции и др.).
6. КТ периметрия (уточненные поля зрения).
7. Оптическая когерентная томография ДЗН и макулярной области (при признаках оптической нейропатии).
8. Исследование цветового зрения.
9. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК), энергетическое картирование (ЭК) и импульсная доплерография для оценки кровотока в сосудах глаза и орбиты (при признаках оптической нейропатии и/или снижения зрения).
10. Повторную компьютерную томографию орбит в 2 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. Получение заключения врача-эндокринолога (срок давности не более 1 мес), включающее результаты исследования гормонального статуса (ТТГ, свТ₃, свТ₄, антител к рецептору ТТГ), УЗИ ЩЖ и остеоденситометрии. Рентгеновскую остеоденситометрию проводят всем больным старше 50 лет и/или тем, кто ранее получал длительно глюкокортикоиды (если во время денситометрии выявлена остеопения, то контроль проводят через 1 или 2 года; если диагностирован остеопороз — проверки необходимо выполнять как минимум 1 раз в год).

Объективная оценка активности и тяжести течения ЭОП, в том числе в динамике (для неактивной ЭОП в сравнении с предыдущим осмотром врача-офтальмолога), необходима для понимания естественного течения заболевания, оценки влияния ЭОП на конкретного пациента, определения риска

развития оптической нейропатии и решения вопроса о назначении или коррекции лечения с целью профилактики возможного снижения зрения, оценки эффективности и возможных побочных эффектов терапии.

7. Лечение ЭОП

Учитывая возможные тяжелые исходы, любое лечение ЭОП многокомпонентно, оно включает медикаментозную терапию, лучевую терапию, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в различных комбинациях, симптоматическую терапию, включая физиотерапию.

7.1. Симптоматическое лечение ЭОП

Лечение любой ЭОП (независимо от степени активности и тяжести) сопровождается симптоматической терапией. Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендуется местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня, и/или мазей на ночь, при кератопатии — дополнительно назначение антисептиков, препаратов, обладающих репаративными свойствами, и мазевых форм, при более значительных повреждениях — антибактериальных капель, репаративных и глазных мазей (**уровень В—III**).

Пациентам с симптоматической диплопией рекомендуется ношение призматических очков, что возможно при девиации глаза до 10° (**уровень С—IV**). При наличии ретракции век необходимо назначение холиномиметиков, в том числе антихолинэстеразных средств, препаратов, улучшающих обменные процессы в поперечно-полосатой мускулатуре, антигипоксантов, антиоксидантов, ангиопротекторов, корректоров микроциркуляции (**уровень С—IV**).

Физиотерапия особенно эффективна в составе комплексного лечения. Лечебный курс, как правило, состоит из 10 сеансов, индивидуально подобранных для каждого пациента после изучения функционального состояния органа зрения. Особенностью курса является научно обоснованное, проверенное и комплексное применение различных видов и сочетаний воздействия на орган зрения, как правило, магнитотерапии в сочетании с эндоназальным электрофорезом. Не существует противопоказаний к проведению физиотерапии по общему состоянию (например злокачественные заболевания).

7.2. Лечение легкой неактивной ЭОП

Критерием назначения лечения у больных с легкой степенью ЭОП является качество их жизни. Для большинства пациентов с легкой и неактивной ЭОП предпочтительна выжидательно-наблюдательная тактика (**уровень С—IV**) или проведение только симптоматической терапии. Глюкокортикоиды и лучевая терапия эффективны при легкой ЭОП, но в данном случае назначать их нецелесообразно, поскольку риск превышает пользу их применения (**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.

7.3. Лечение активной ЭОП в специализированных центрах

Многие пациенты с ЭОП направляются в специализированные центры, когда происходит утяжеление клинической картины, что может явиться причиной недостаточной эффективности лечения и привести к развитию тяжелых осложнений. В этой связи врачи общей практики и врачи, не специализирующиеся на лечении ЭОП, должны направлять всех пациентов с ЭОП в специализированные центры для дальнейшего обследования и лечения (**уровень С—IV**).

Таким образом, на консультацию в специализированном центре должны направляться (**уровень С—IV**):

- все пациенты с активной (средней и тяжелой) ЭОП;
- пациенты с нетипичным проявлением ЭОП (односторонней ЭОП или эутиреоидной болезнью Грейвса), даже при незначительной выраженности симптомов и признаков.

Пациенты с ДТЗ без симптомов и признаков ЭОП нуждаются в инструментальном офтальмологическом осмотре, после которого определяется необходимость их консультации в специализированном центре.

Показанием для экстренной консультации в специализированном офтальмологическом центре является наличие одного из следующих состояний, особенно при манифестации ЭОП:

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

Показанием для плановой консультации в специализированном офтальмологическом центре является наличие одного из следующих состояний:

- светобоязнь, причиняющая беспокойство или прогрессирующая в течение последних 1—2 мес;
- ощущение «песка в глазах» без эффекта при лечении;
- боль в орбите или в глазу;
- изменение внешнего вида глаз;

— ограничение движения глаз или косоглазие; прогрессирующая диплопия, в том числе исчезающая при изменении наклона головы;

- стойкая ретракция век;
- отек или покраснение век(а) или конъюнктивы;
- экзофтальм;
- неполное смыкание век;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения ЭОП.

7.3.1. Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) ЭОП

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

В качестве терапии первого выбора при активной ЭОП и при оптической нейропатии предпочтительно внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) по протяженной схеме (в течение 3 мес) (**уровень В—III**). При отсутствии абсолютных противопоказаний стартовая доза ГК взрослым пациентам соответствует 7,5 мг/кг, 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 г (**уровень В—III**).

До назначения пульс-терапии необходимо исключить острые инфекции, нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, 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**).

7.3.1.1. Лечение оптической нейропатии

Назначение комплексной терапии, включающей глюкокортикоиды и/или хирургическую декомпрессию орбиты при оптической нейропатии, является единственным методом лечения, доказавшим свою эффективность (**уровень В—III**).

В качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии предпочтительно внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) по протяженной схеме (в течение 3 мес) (**уровень В—III**). До назначения пульс-терапии необходимо исключить острые инфекционные заболевания, нарушение функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей. При наличии хронических заболеваний необходимо запросить мнение соответствующих специалистов о возможности введения мегадоз ГК. 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, чем пероральное или локальное введение глюкокортикоидов (**уровень В—III**). При отсутствии улучшения зрительных функций в течение первых 2 нед проводится декомпрессия орбиты по ургентным показаниям (**уровень С—IV**). Показания к операции определяются индивидуально. Вместе с тем следует помнить, что декомпрессия орбиты не обладает преимуществом по сравнению с пульс-терапией глюкокортикоидами и не позволяет избежать последующего назначения глюкокортикоидов. 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 офтальмологических центрах (**уровень С—IV**).

7.3.1.2. Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения

При повреждении роговицы (от кератопатии до изъязвления/перфорации) к терапии присоединяют антибактериальные капли. При угрозе и/или перфорации роговицы решают вопрос об экстренной хирургии, направленной на защиту роговицы (кровоая тарзорорафия, биопокрытие роговицы, кератопластика) (**уровень С—IV**). Терапию ЭОП проводят одновременно с лечением роговицы (**уровень С—IV**).

7.3.2. Лечение ЭОП средней тяжести

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

Глюкокортикоиды должны назначаться внутривенно по схеме пульс-терапии, которая более эффективна, чем пероральная терапия (процент ответивших 80% против 50%), и лучше переносится пациентами.

Необходимо учитывать, 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 мес) перорального приема глюкокортикоидов у 30,6% больных является вторичное альтернирующее косоглазие (**уровень В—III**), тяжелые глазодвигательные осложнения (64,1%) (**уровень В—III**). Кроме того, длительная пероральная терапия глюкокортикоидами сопровождается риском развития остео-

пороза, который можно уменьшить назначением бисфосфанатов. Бисфосфанаты назначаются при длительном (более 3 мес) пероральном приеме глюкокортикоидов (средняя суточная доза более 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 непродолжительна (**уровень В—III**).

7.4. Лучевая терапия на область орбит

Лучевая терапия (конформная дистанционная лучевая терапия или дистанционная гамма-терапия) на область орбит показана пациентам с активной ЭОП (**уровень А—Ib**) при наличии признаков отека мягких тканей орбиты, определяемых при КТ орбит.

По данным открытых исследований, эффективность лучевой терапии как монотерапии составляет около 60%. Обычно используют следующую схему лучевой терапии: 20 Гр на орбиту, разделенных на 10 доз в течение 2—3 нед с бокового поля, выводя из зоны облучения глаз. Увеличение дозы не сопровождается увеличением эффективности проводимого лечения. В ряде исследований отмечено, что режим низких доз облучения (суммарная доза 10 Гр) эффективен в той же степени, что 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 терапии с бокового поля исключает развитие 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.

Большую эффективность (до 95%) показала **комбинация** глюкокортикоидов (внутривенно или местно) с лучевой терапией (**уровень А—Ib**). Рандомизированные клинические исследования показывают, что внутривенное введение глюкокортикоидов в сочетании с лучевой терапией эффективнее, только внутривенно введение ГК недостаточно (**уровень С—IV**).

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

7.5. Терапия отчаяния или терапия с недоказанной эффективностью включает лечение аналогами соматостатина, азатиоприном, циапексоном и внутривенно иммуноглобулинами (Ig). Два исследования показали преимущество комбинации пероральных

ГК с циклоспорином. Некоторые открытые исследования показали потенциальную эффективность иммуномодуляторов, таких как ритуксимаб, этанерцепт. Рандомизированные клинические исследования в достаточной мере не проводились.

7.6. Хирургическое лечение ЭОП

7.6.1. Хирургическое лечение ЭОП умеренной тяжести

Хирургическое лечение ЭОП проводится только в специализированных офтальмологических центрах (**уровень С—IV**) и включает:

- 1) декомпрессию орбиты при выраженном и/или одностороннем остаточном экзофтальме;
- 2) операции на экстраокулярных мышцах (при вторичном косоглазии);
- 3) операции на леваторе (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, операции 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 при выполнении ее по строгим показаниям, которые определяет офтальмохирург. Однако данные о предпочтительности той или иной техники недостаточны (разнородность групп пациентов и малое число рандомизированных клинических исследований). Декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов в эутиреоидном состоянии и неактивной (по крайней мере, в течение последних 6 мес) ЭОП (**уровень В—III**).

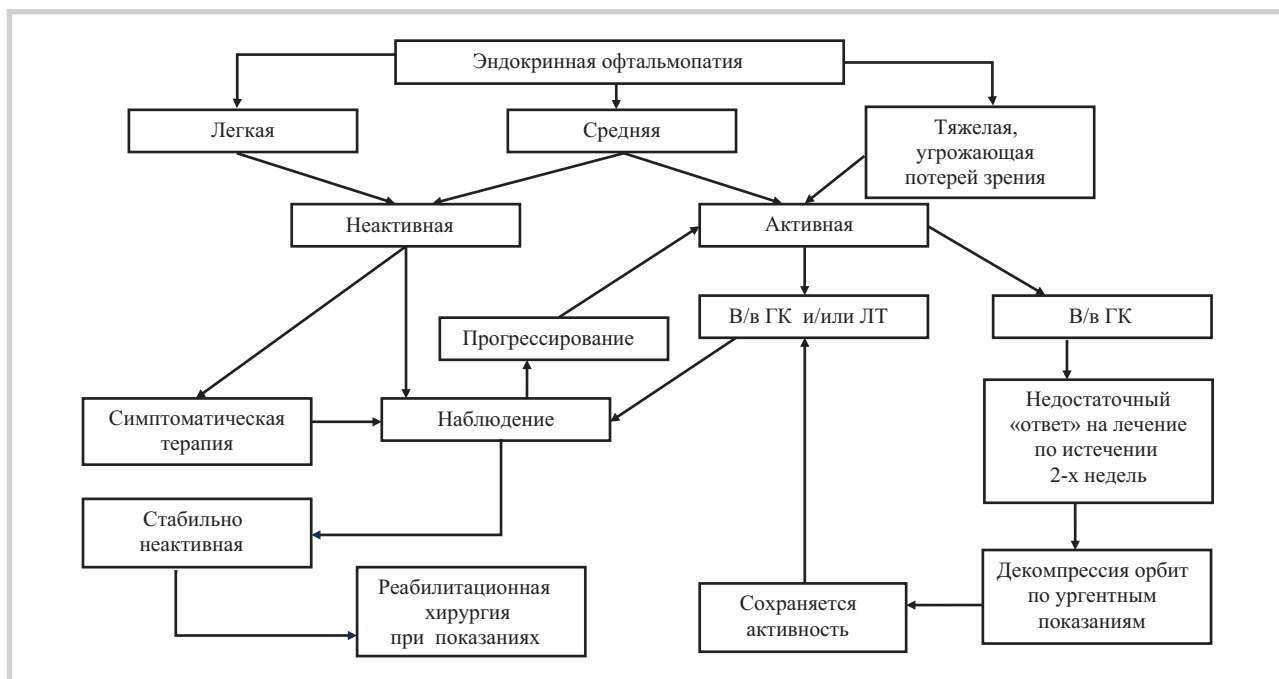
Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид. Реконструктивная хирургия вторичного косоглазия и век при неактивной ЭОП более эффективна. Длительное течение ЭОП не является противопоказанием к реконструктивной хирургии (**уровень С—IV**).

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

Вопрос о возможности снижения необходимости в реконструктивной хирургии после консервативной терапии до сих пор остается открытым.

8. Лечение ЭОП эндокринной офтальмопатии и сопутствующие заболевания

Сахарный диабет и/или артериальная гипертензия не являются противопоказаниями к терапии глюкокортикоидами или хирургическому лечению ЭОП



Алгоритм лечения эндокринной офтальмопатии

(уровень С—IV). Крайне важны тщательный контроль гликемии и АД, наблюдения врача-эндокринолога. Во время пульс-терапии глюкокортикоидами следует осторожно назначать тиазидные или петлевые диуретики с целью избежания гипокалиемии. Тот же 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 в отсутствие ретинопатии является относительным противопоказанием к лучевой терапии, но в настоящее время доказательств данного утверждения недостаточно (уровень С—IV).

9. 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 ^{131}I ДТЗ. Отказ от курения связан с лучшим исходом ЭОП. Все пациенты с ДТЗ должны быть информированы о высоком риске развития ЭОП у курящих (уровень С—IV) с акцентом на влияние курения на развитие ЭОП (уровень В—IIb), ухудшение течения ЭОП (уровень В—IIb), уменьшение эффективности лечения ЭОП (уровень В—IIb), прогрессирование ЭОП после терапии ^{131}I (уровень А—Ib). Отказ от курения — обязательная рекомендация куря-

щим 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).

Заключение

Всем пациентам с ЭОП необходимо:

- стандартное офтальмологическое обследование, исследование цветового зрения, компьютерная периметрия (уточненные поля зрения), КТ орбит в двух проекциях;
- обследование у эндокринолога;
- адекватное лечение с целью быстрого достижения и поддержания стойкого эутиреоза;
- направление в специализированный центр, за исключением случаев неактивной легкой ЭОП;
- рекомендации по отказу от курения;
- у пациентов с угрозой потери зрения терапией первого выбора является внутривенное введение глюкокортикоидов, при недостаточной эффективности (отсутствует улучшение остроты зрения или зрение продолжает снижаться) через 2 нед лечения необходимо провести декомпрессию орбиты по ургентным показаниям;
- методом выбора при активной ЭОП средней тяжести является внутривенное введение глюкокортикоидов (с лучевой терапией или без нее), хирургическое лечение показано при стойкой ремиссии ЭОП не менее 6 мес (декомпрессия орбиты с реабилитационной целью и/или коррекция положения глаза в орбите и век) при неактивной ЭОП;
- у пациентов с легкой ЭОП целесообразна выжидательно-наблюдательная тактика, симптомати-

ческая терапия (при показаниях) и местная терапия. Тем не менее в случае значительного снижения качества жизни может применяться лечение глюкокортикоидами или реконструктивная хирургия. Алгоритм лечения ЭОП приведен на рисунке.

Рецензенты:

А.С. Аметов — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии, диабетологии и эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО;

М.Б. Анциферов — д.м.н., проф., гл. эндокринолог Москвы, гл. врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы;

А.М. Мкртумян — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии, диабетологии МГМСУ;

Л.А. Суплотова — д.м.н., проф., гл. эндокринолог Тюменской области, проректор по учебной работе ТГМА, зав. курсом эндокринологии кафедры терапии ФПК и ППС

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Патогенез оптической нейропатии при отечном экзофтальме. // Вестник Офтальмологии. — 2009. — Т. 125. — №4. — С. 30-32. [Brovkina AF. Pathogenesis of optic neuropathy in edematous exophthalmos. Vestnik oftalmologii 2009;125(4):30-32.]
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 178 с. [Brovkina AF. Endocrine ophthalmopathy. — Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2008.]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 422 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.]
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина; 2000. — С. 172-179. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV. Endocrinology. Moscow: Meditsina; 2000.]
5. 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. [Mel'nichenko GA. Thyroid disease and pregnancy. In: Diseases of the endocrine system (internal medicine guidelines). Ed by I.I. Dedov. Moscow: Meditsina; 2002.]
6. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. Автореф. дисс. ... докт.мед.наук. — М.; 2007. 47с. [Panteleeva OG. The modern concept of the mechanism for development of visual functions disturbances in endocrine ophthalmopathy. [Dissertation] Moscow; 2007.]
7. 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. — Т. 122. — №4. — С. 25-28. [Panteleeva OG, Kuroedov AV, Shamshinova AM, Saakyan SV, Romanova EV, Ponomareva EN. Morfofunktsional'nye kharakteristiki setchatki i zritel'nogo nerva pri endokrinnoy oftal'mopatii. Vestnik oftalmologii 2006;122(4):25-28.]
8. 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 с. [Sviridenko N.Yu., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Tabeeva K.I., Remizov O.V. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Ed by Academician of RAS and RAMS I.I. Dedov and academician of RAMS G.A. Melnichenko. Moscow: MAI-print; 2012.]
9. 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. // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №2. — С. 23-26. [Sviridenko NI, Likhvantseva VG, Belovalova IM, Sheremeta MS, Tabeeva KI. Anti-TSH receptor antibodies as predictors of the severity and outcome of endocrine ophthalmopathy in the patients presenting with Graves' disease. Problemy Endokrinologii. 2011;57(2):23-26.] doi: 10.14341/probl201157223-26.
10. Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Беловалова И.М., Гарбузов П.И., Чепурина А.А., Гончаров М.П. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии болезни Грейвса. // Міжнародний Ендокринологічний Журнал. — 2012. — №2. — С. 118-121. [Sviridenko NY, Belovalova IM, Sheremeta MS, Garbuzov PI, Chepurina AA, Goncharov NP. Clinical course of endocrine ophthalmopathy after radioiodine therapy of Grave's disease. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal. 2012;(2):118-121.]
11. Сирмайс О.С. Клинико-диагностические критерии и причины развития рефрактерных форм эндокринной офтальмопатии. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М.; 2013. — 24 с. [Sirmays OS. Clinical diagnostic criteria and causes of refractory forms of endocrine ophthalmopathy. [Dissertation] Moscow; 2013.]
12. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А., Гитель Е.П., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба. // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №4. — С. 10-18. [Fadeev VV, Abramova NA, Prokof'ev SA, Gitel' EP, Mel'nichenko GA, Dedov II. Antitela k retseptoru tireotropnogo gormona v differentsial'noy diagnostike toksicheskogo zoba. Problemy endokrinologii. 2005;51(4):10-18.]
13. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И., Гарбузов П.И., Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ¹³¹I. // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №1. — С. 3-9. [Fadeev VV, Drozdovsky BY, Guseva TN, Garbuzov PL, Buziashvili II, Melnichenko GA. Long-term results of treatment of toxic goiter with radioactive ¹³¹I. Problemy endokrinologii. 2005;51(1):3-9.]
14. Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Бухман А.И., и др. Клинико-рентгенологические взаимоотношения при эндокринной офтальмопатии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т. 5. — №1. — С. 53-57. [Sheremeta MS, Sviridenko NJ, Lihvanceva VG, Belovanova IM, Remizov OV, Buhman AI, et al. Clinoradiologic Relationships in Case of Grave's Orbitopathy. Clinical and experimental thyroidology. 2009;5(1):53-57.] doi: 10.14341/ket20095153-57.
15. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
16. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. Journal of Endocrinological Investigation. 2014;27(3):288-294. doi: 10.1007/bf03345279.

17. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(1):13-14. doi: 10.1530/eje.1.01938.
18. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Novel Explanation of the Biological Link. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):59-64. doi: 10.1210/jc.2006-1824.
19. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2543-2565. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
20. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin Receptor Autoantibodies Are Independent Risk Factors for Graves' Ophthalmopathy and Help to Predict Severity and Outcome of the Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(9):3464-3470. doi: 10.1210/jc.2005-2813.
21. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, et al. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq I131, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2005;8(3):158-161. PMID: 16390021.
22. Feldon SE. Quantitative Computed Tomography of Graves' Ophthalmopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(2):213. doi: 10.1001/archophth.1985.010500020065021.
23. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(5):575-585. PMID: 12615754.
24. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjövall K, Winsa B, et al. Graves' Disease with Moderate-Severe Endocrine Ophthalmopathy—Long Term Results of a Prospective, Randomized Study of Total or Subtotal Thyroid Resection. *Thyroid*. 2005;15(10):1157-1164. doi: 10.1089/thy.2005.15.1157.
25. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh Q-Y, Clark OH. Should Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves' Disease? *Thyroid*. 2005;15(6):569-574. doi: 10.1089/thy.2005.15.569.
26. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of Liver Damage Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2007;17(4):357-362. doi: 10.1089/thy.2006.0267.
27. Lennerstrand G, Tian S, Isberg B, Landau Högbeck I, Bolzani R, Tallstedt L, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85(2):192-201. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00807.x.
28. The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2354-2359. doi: 10.1210/jcem.86.6.7573.
29. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4873-4880. doi: 10.1210/jc.2006-1402.
30. Marcocci, Bruno B, Manetti, Tanda, Miccolio, Iacconi, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(4):503-508. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00843.x.
31. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and Severe Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004;14(5):403-406. doi: 10.1089/105072504774193276.
32. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;91(4):455-458. doi: 10.1136/bjo.2006.094607.
33. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, et al. Effects of Total Thyroid Ablation Versus Near-Total Thyroidectomy Alone on Mild to Moderate Graves' Orbitopathy Treated with Intravenous Glucocorticoids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1653-1658. doi: 10.1210/jc.2006-1800.
34. Mourits MP, Koornneef 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. *British Journal of Ophthalmology*. 1989;73(8):639-644. doi: 10.1136/bjo.73.8.639.
35. Nagy E, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *European Journal of Endocrinology*. 2000;142(6):591-597. doi: 10.1530/eje.0.1420591.
36. Orgiazzi J. Pathogenesis Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. Ed by Wiersinga WM, Kahaly GJ. Basel: Karger; 2007.
37. European Group of Graves' Orbitopathy; Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(2):207-211. doi: 10.1530/eje.1.02201.
38. Prummel M, Bakker A, Wiersinga W, Baldeschi L, Mourits M, Kendall-Taylor P, et al. 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(5):491-495. doi: 10.1530/eje.0.1480491.
39. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *The American Journal of Medicine*. 1989;87(1):70-73. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80485-1.
40. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
41. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2006;21(9):1135-1145. doi: 10.1038/sj.eye.6702603.
42. Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R. Distinction Between Autoimmune and Non-Autoimmune Hyperthyroidism by Determination of TSH-Receptor Antibodies in Patients with the Initial Diagnosis of Toxic Multinodular Goiter. *Hormone and Metabolic Research*. 2001;33(8):504-507. doi: 10.1055/s-2001-16945.
43. Weetman AP. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1236-1248. doi: 10.1056/nejm200010263431707.
44. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1977;83(5):725-727. PMID: 577380.
45. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
46. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO); Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(3):387-389. doi: 10.1530/eje.1.02230.