

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

*Никонова Л. В., Тишковский С. В., Гадомская В. И., Давыдчик Э. В., Дорошкевич И. П.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

*Введение.* Количество пациентов с патологией щитовидной железы увеличивается за счет людей, страдающих болезнью Грейвса, которая зачастую сопровождается эндокринной аутоиммунной офтальмопатией. Данное осложнение приводит к нарушению функций зрения и снижению качества жизни пациентов.

*Цель.* Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с целью изучения современных подходов к патогенетической и симптоматической терапии пациентов с эндокринной офтальмопатией.

*Материал и методы.* Проанализировано 55 литературных источников.

*Результаты:* проведена сравнительная оценка эффективности различных схем и способов лечения эндокринной офтальмопатии.

*Выводы.* Один из приоритетов в борьбе с эндокринной офтальмопатией – поиск новых методов и способов лечения, а также совершенствование существующих схем и программ.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, проптоз, глюкокортикоиды, цитостатики.

Учитывая возможные тяжелые исходы, любое лечение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) многокомпонентно. Оно может включать медикаментозную терапию, радиационную терапию, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в разных комбинациях, симптоматическую терапию, включая физиотерапию.

Тактика лечения зависит от активности и тяжести ЭОП, наличия сопутствующей патологии и фазы развития процесса. ЭОП часто заканчивается спонтанной регрессией, поэтому для большинства пациентов с легкой и неактивной ЭОП и удовлетворительным качеством жизни показаны выжидательно-наблюдательная тактика или проведение только симптоматической терапии. Легкая ЭОП прогрессирует примерно в 15% случаев [1]. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами (ГК) и радиационная терапия эффективны при легкой ЭОП, но назначение их нецелесообразно, поскольку риск превышает возможную пользу [2].

Лечение любой ЭОП (независимо от степени активности и тяжести) сопровождается симптоматической терапией, которая применяется как самостоятельный вид лечения только у пациентов с легкой ЭОП при отсутствии прогрессии процесса, у пациентов же с умеренной и особенно с тяжелой или, угрожающей потерей зрения, офтальмопатией – только в комплексе с иммуносупрессивной терапией [1, 3, 4, 5].

Для успешного лечения ЭОП необходимо своевременное достижение и длительное поддержание эутиреоидного состояния. При гипотиреозе проводят лечение левотироксином под контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При тиреотоксикозе показано лечение тиреостатиками для поддержания стойкого эутиреоза. При неэффективности тиреостатической терапии предпочтительна тотальная тиреоидэктомия, так как после неполного удаления щитовидной железы отмечается стойкое повышение антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), что может приводить к прогрессированию ЭОП [5, 6, 7, 8, 9].

При наличии симптомов повреждения роговицы, таких как ощущение «песка в глазах», слезотечения, светобоязни, рекомендуется использовать препараты искусственной слезы или мази, гели на ночь при неполном смыкании век для защиты роговицы. Кроме того, рекомендуется: ношение солнцезащитных очков; применение призматических очков для коррекции проходящей или стойкой диплопии; пребывание во время сна с приподнятым изголовьем, что позволяет уменьшить отек век в утренние часы; прекращение курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет в день; использование местной терапии глюкокортикоидных гормонов у пациентов с незначительными проявлениями ЭОП (0,5% суспензии гидрокортизона или 0,1% р-ра дексаметазона в виде глазных капель); применение препаратов, улучшающих метаболические процессы в тканях глаза (тауфон, эмосипин, квинакс, витаден, актовегин гель и др.); в случае развития изъязвления и перфорации роговицы применяют местную антибактериальную терапию, а также анионные мембраны на область поражения [2, 6, 10, 11].

Данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, выполненного при поддержке грантами от Пизанского университета и Министерства высшего и среднего образования и научных исследований Италии, свидетельствуют об эффективности назначения селена (100 мкг 2 раза в день) в течение 6 месяцев у пациентов с легкой формой ЭОП, что приводило к уменьшению выраженности ЭОП, улучшению качества жизни и замедлению прогрессирования заболевания [12].

При длительном (более 3 месяцев) пероральном приеме ГК (средняя суточная доза преднизолона или эквивалента – более 5 мг) или наличии других факторов риска остеопороза (хирургическая менопауза, постменопаузальный период, предшествующие переломы в анамнезе, гипогонадизм у мужчин и др.) обязательно назначают препараты кальция в дозе 500-1000 мг и витамин

Д – 400-800 МЕ в сутки, а также при отсутствии противопоказаний – бисфосфонаты [10].

Можно использовать в составе комплексного лечения физиотерапевтические процедуры. Лечебный курс состоит из 10 сеансов магнитотерапии в сочетании с эндоназальным электрофорезом, индивидуально подобранных для каждого пациента после изучения функционального состояния органа зрения. Не существует противопоказаний к проведению физиотерапии по общему состоянию (например злокачественные заболевания) [2].

Патогенетическое лечение, включающее иммуносупрессивную терапию или радиационную терапию, назначается пациентам с умеренной или тяжелой, угрожающей потерей зрения офтальмопатией [3, 13, 14, 15, 16].

Иммуносупрессивная терапия проводится с использованием ГК или цитостатиков. ГК в лечении ЭОП используются с 60-х годов XX века и на сегодняшний день остаются наиболее эффективными и доступным методом [1, 3, 17, 18, 19]. Основное действие ГК оказывают на мягкие ткани орбиты и оптическую нейропатию, тогда как уменьшение степени проптоза и выраженности дисфункции экстраокулярных мышц происходит незначительно [3, 17, 20, 21, 22].

Показания к проведению иммуносупрессивной терапии: прогрессирующий экзофтальм с симптомами воспаления и болевым синдромом; выраженный периорбитальный отек в сочетании с хемозом, сосудистым застоем, ретракцией век и экзофтальмом; рецидив офтальмопатии; умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва. Иммуносупрессивная терапия не показана при стабильной, хронической ретракции век или диплопии; стабильном, не прогрессирующем экзофтальме; стадии фиброза ЭОП; активной инфекции [3, 13, 14, 23, 24, 25, 26].

В литературе описаны 3 пути введения ГК: местный (субконъюнктивально или ретробульбарно), пероральный и внутривенный. Местное введение ГК для лечения ЭОП не рекомендуется и в настоящее время практически не используется, но может быть использовано при противопоказаниях к пероральной или парентеральной терапии. Согласно исследованиям, проведенным С. Marcocci и L. Bartalena в 1987 г. [27] и L. Bartalena и соавт. в 2000 г. [3], местное введение ГК оказывает слабый терапевтический эффект.

Проведен ряд исследований по сравнению разных схем лечения ГК. Однако терапевтически эффективная и безопасная доза пероральных ГК пока не определена и не доказано преимущество какой-либо схемы лечения. В данной статье приведены наиболее используемые из схем [1].

1. Прием преднизолона/метилпреднизолона per os в дозе 1-1,5 мг/кг по альтернирующей схеме (через день) в течение 6-8-10 недель с последующим уменьшением дозы наполовину каждые 2-3 недели до полной отмены препарата. Например: масса тела пациента 80 кг, значит, начальная доза преднизолона из расчета 1 мг/кг будет 80 мг через день в течение 6 недель. Затем

дозу уменьшаем наполовину, получаем 40 мг через день в течение 2-3 недель. Далее – 20 мг через день 2-3 недели, 10 мг через день 2-3 недели, 5 мг через день 2-3 недели и полная отмена преднизолона. В среднем суммарная доза составляет 2-3 г на курс. При необходимости схему можно продолжить.

2. Преднизолон – 60 мг ежедневно per os в течение 2 недель, затем 40 мг в течение 2 недель, 30 мг в течение 4 недель и 20 мг в течение 4 недель, с постепенным снижением дозы и отменой препарата через 8 недель. В среднем суммарная доза составляет 3-3,3 г на курс. При необходимости возможен перевод пациента с ежедневного на альтернирующий режим приема ГК [10].

Необходимо учитывать, что при пероральном приеме ГК эффективны примерно в 33-63% случаев. Частой проблемой является рецидив ЭОП как в случае отмены ГК, так и при снижении их дозы. Другая проблема – достаточно частое развитие побочных эффектов. Длительный (более 2 месяцев) пероральный прием ГК у 30,6% пациентов вызывает вторичное альтернирующее косоглазие, тяжелые глазодвигательные осложнения (64,1%), увеличивает риск развития остеопороза [2].

В последнее время большой популярностью пользуется метилпреднизолон, так как он в 1,25 раза активнее преднизолона. Характеризуется достаточно медленной абсорбцией, большей проникающей способностью в ткани, минимальной минералокортикоидной активностью с периодом полувыведения 12-36 часов. У метилпреднизолона индекс терапевтической безопасности выше по сравнению с преднизолоном. Именно поэтому метилпреднизолон начали использовать в пульс-терапии в случаях отсутствия положительного эффекта при назначении классических пероральных схем лечения ГК (данные схемы описаны выше). Большинство исследователей подтверждает эффективность больших доз ГК [15, 24, 26, 28]. Внутривенное введение высоких доз ГК (пульс-терапия) более эффективно и сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов и тяжелых глазодвигательных нарушений, чем пероральное или местное введение ГК [2].

Первые исследования пульс-терапии метилпреднизолоном были опубликованы в 1987 г. Y. Nagayama и соавт. [19]. В дальнейшем результаты исследований эффективности и безопасности такой терапии опубликовали P. Kendall-Taylor (1988), P. Dandona (1989), J. Guy (1989), Y. Hiromatsu (1993) [29, 30, 31, 32].

Показания для проведения пульс-терапии ГК: быстропрогрессирующие и тяжелые формы ЭОП с угрозой компрессии зрительного нерва; неэффективность орального использования ГК [33].

До назначения пульс-терапии необходимо исключить острые инфекционные заболевания, артериальную гипертензию, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, а также необходимо осуществить определение маркеров

вирусного гепатита, аутоантител и тщательный контроль за функцией печени до и после терапии. При наличии хронических заболеваний надо уточнить у соответствующих специалистов, имеется ли возможность введения больших доз ГК. В дальнейшем необходим мониторинг с целью раннего выявления побочных эффектов. Крайне важны контроль гликемии и АД, наблюдение у врача-эндокринолога. Во время пульс-терапии ГК следует осторожно назначать тиазидные или петлевые диуретики с целью избежания гипокалиемии [2, 34].

#### *Схемы пульс-терапии ГК:*

1. 4 цикла метилпреднизолона в/в капельно по 15 мг/кг веса, затем еще 4 цикла по 7,5 мг/кг; при этом каждый цикл состоит из 2 инфузий, проводимых через день с двухнедельным интервалом.

2. Введение 500-1000 мг ГК в/в капельно в 250 мл физиологического раствора ежедневно в течение 3 дней. Затем дозу препарата уменьшают наполовину. На 10, 17, 24-й день – по 500 мг; на 4, 5 и 6-й неделях – 250 мг один раз в неделю; на 7, 8 и 9-й (10-й) неделях – по 125 мг 1 раз в неделю с последующим переходом на пероральный прием ГК по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы. Данная схема пульс-терапии была предложена в 2004 г. А. Ф. Бровкиной [23].

3. 500 мг в течение 3 последовательных дней с последующим назначением метилпреднизолона по 1-1,5 мг/кг веса в течение 4-6 недель с последующим снижением на 5 мг каждую неделю [10].

Исследование по сравнению разных режимов пульс-терапии было проведено R. S. Xanchez-Ortiga и соавт. в 2009 г., где сравнивалась эффективность и безопасность двух режимов при активной, среднетяжелой ЭОП: по рекомендациям W. Wiersinga [35], 500 мг еженедельно в течение 6 недель с последующим снижением дозы до 250 мг еженедельно также в течение 6 недель (кумулятивная доза – 4,5 г) (группа А); 4 цикла по 15 мг/кг, затем 4 цикла по 7,5 мг/кг (кумулятивная доза – 4,9-7,4 г, длительность терапии 16 недель) (группа В). В группе А терапия оказалась эффективной в 92% случаев, в группе В – в 100%. Рецидив заболевания в группе А возник в 43% случаев, в группе В – в 63% случаев. Таким образом подтверждается, что пульс-терапия метилпреднизолоном является эффективной и безопасной, однако риск рецидива меньше при использовании режима группы А [36].

По результатам опроса членов Европейской тиреологической ассоциации выявлено, что наиболее часто стартовая доза метилпреднизолона при пульс-терапии составляет 500-1000 мг с частотой инфузии 1 раз в неделю, при этом число инфузий стартовой дозы колеблется от 4 до 6 с последующим переходом на поддерживающую дозу, составляющую 1/2 от стартовой [36].

G. Kahaly и соавт. подчеркивают, что в настоящее время наиболее часто используется следующий режим пульс-терапии метилпредни-

золоном: 500 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора 1 раз в неделю в течение 6 недель с последующим переходом на дозу 250 мг еженедельно в течение 6 недель (кумулятивная доза 4,5 г) [34].

В России наряду с наиболее частой схемой пульс-терапии по А. Ф. Бровкиной (1-я неделя – 3 дня подряд в/в 1000 мг метилпреднизолона, в последующие 3 недели – по 500 мг в/в 1 раз в неделю; с 4 по 7-ю неделю – по 250 мг в/в 1 раз в неделю; следующие 4-5 недель осуществляют в/в инъекции метилпреднизолона – по 125 мг с интервалом 10-12 дней между введениями) существует и множество других схем, применяемых в зависимости от знания, желания, опыта лечащего врача, протокола, принятого в конкретном медицинском учреждении.

Согласно последнему консенсусу EUGOGO, суммарная кумулятивная доза метилпреднизолона менее 8 г считается практически безопасной [1].

Как правило, побочные эффекты, возникающие на фоне пульс-терапии ГК (тахикардия, гиперемия лица, эмоциональное возбуждение, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, гастрит, бессонница, депрессия, артериальная гипертензия, кушингоидный тип телосложения), не представляют угрозы для жизни человека и являются обратимыми [37]. Тем не менее, на сегодняшний день в литературе описано 12 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии ГК, проводившейся по поводу ЭОП, 4 из них закончились летальной печеночной недостаточностью. При этом суммарная доза в/в введенного метилпреднизолона составила 10-15 г [38]. До сих пор нет четкого понимания механизмов поражения печени на фоне пульс-терапии ГК. Высказываются предположения о прямом дозозависимом токсическом эффекте ГК на гепатоциты за счет митохондриального повреждения, сопровождающегося ухудшением  $\beta$ -окисления жирных кислот, скоплением свободных радикалов [38]; об иммуносупрессии, вызванной ГК, что может способствовать активации ранее не диагностированного вирусного гепатита, о развитии аутоиммунного гепатита [39]. Новой информацией для эндокринологов стали результаты опроса членов Европейской тиреологической ассоциации, проводившегося в 2012 г. При анализе зарегистрированных побочных эффектов пульс-терапии ГК было зафиксировано развитие сердечно-сосудистых заболеваний в 10 случаях (1 случай летального исхода в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности), цереброваскулярных заболеваний – в 5 случаях (2 случая летальных), аутоиммунного энцефалита – 1 случай, повышение печеночных ферментов более чем в 4 раза в 8 случаях [40].

Лечение тяжелой и умеренно выраженной ЭОП в активной стадии включает пульс-терапию метилпреднизолоном, возможно, в сочетании с радиотерапией на область орбит. Радиотерапия оказывает неспецифический противовоспалительный эффект, способствует уменьшению лимфоцитарной инфильтрации, выработки ци-



токинов, снижению секреторной активности фибробластов, снижению продукции гликозаминогликанов фибробластами [27]. Радиотерапия как монотерапия эффективна в 60% случаев [1, 3, 18]. Проведенное в 1993 г. M. Prummel и соавт. рандомизированное двойное слепое исследование не выявило различий в эффективности между радиотерапией и пероральной терапией ГК ЭОП [41]. Комбинация ГК (внутривенных или пероральных) с облучением орбит более эффективна, чем каждый метод в отдельности. На основании результатов рандомизированных исследований EUGOGO [14, 31, 42] были определены показания к использованию радиотерапии в лечении ЭОП: тяжелое течение и быстрое прогрессирование болезни; умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва; острая фаза ЭОП (после достижения эутиреоидного состояния); резко выраженный отечный экзофтальм и неэффективность лечения ГК; отек мягких тканей орбиты и экстраокулярных мышц; наличие противопоказаний к назначению ГК [14, 28, 42, 43]. Абсолютным противопоказанием к проведению радиотерапии является поражение роговицы (инфильтрат, язва), диабетическая ретинопатия при сахарном диабете и тяжелая артериальная гипертензия, относительным – сахарный диабет при отсутствии диабетической ретинопатии. Нежелательно проведение радиотерапии у молодых пациентов, особенно моложе 35 лет, так как существует теоретический риск развития рака в будущем – 0,3% [1, 44]. Комбинация лечения ГК с радиотерапией более эффективна (до 95%), чем каждый метод в отдельности. В стадии фиброза радиотерапия орбит неэффективна [1, 2, 44].

Схема радиотерапии: 20 Грей (Гр) на ткани орбиты, разделенных на 10 доз, в течение 2 недель. Лучше переносим и эффективен режим с облучением по 1 Гр в неделю в течение 20 недель. Недавно проведенные исследования показали, что альтернативный режим низких доз радиотерапии (суммарная доза 10 Гр, разделенных на 10 доз) эффективен и лучше переносим, чем режим высоких доз радиотерапии. Дозы более 20 Гр использовать не рекомендуется.

Альтернативным методом лечения ЭОП является использование цитостатиков. При сравнении монотерапии циклоспорина с преднизолоном первый оказался менее эффективным. Однако комбинация циклоспорина с преднизолоном оказывает аддитивный эффект и рекомендуется при неэффективности монотерапии ГК. Наиболее часто применяют циклоспорин А в дозе 7,5-10 мг/сутки в течение 3-6 месяцев. Возможно использование цитостатиков в комбинации с другими методами лечения (например, в сочетании с малыми дозами ГК – 20 мг/сут или радиотерапией на область орбит). В 1986 г. G. J. Kahaly и соавт. были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного исследования, сравнивающего эффективность пероральной монотерапии преднизолоном и комбинации преднизолона и циклоспорина. По результатам исследования воспалительные симптомы регрессировали в обеих группах пациентов, а умень-

шение выраженности проптоза и диплопии было отмечено у пациентов, получавших комбинированную терапию [17, 45].

Один из методов лечения ЭОП – терапия аналогами соматостатина (октреотидом, ланреотидом, сандостатином LAR, соматулином). Первые публикации результатов исследований с использованием коротких аналогов соматостатина появились в 1992-1996 гг. [46]. Начиная с 1997 г., встречаются публикации о применении аналогов соматостатина пролонгированного действия для лечения активной ЭОП [47]. A. J. Dickinson и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования октреотида LAR. При подведении итогов данного исследования авторами был сделан вывод, что лечение октреотидом LAR не оказывает существенного положительного эффекта при ЭОП умеренной тяжести. Возможно, аналоги соматостатина нового поколения окажутся более эффективными [18].

В литературе опубликованы результаты исследований, где изучалась эффективность антиоксидантов в лечении ЭОП. Проводился трехмесячный курс терапии аллопуринолом (300 мг/сут) и никотинамидом (300 мг/сут) у пациентов с ЭОП умеренной тяжести. Наиболее эффективно купировались болевые ощущения и диплопия, хуже всего – проптоз [48]. Имеются также сведения об эффективности пентоксифиллина у пациентов с ЭОП. Пентоксифиллин, неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, помимо вазодилатирующих и гемореологических характеристик, обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ), тиреоидных аутоантител и угасанию клинических признаков активности ЭОП. Отмечен положительный эффект со стороны изменения мягких тканей и проптоза, а динамика изменения глазодвигательных мышц была менее выраженной [49]. По данным другого исследования, такого эффекта не выявлено [12]. Таким образом, необходимо провести более крупные рандомизированные контролируемые проспективные исследования для окончательной оценки эффективности данных препаратов.

Одним из возможных методов иммуносупрессивной терапии ЭОП является использование моноклональных антител. В последние годы L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci, C. Balazs широко обсуждают возможность использования в лечении ЭОП моноклональных антител против CD20 – ритуксимаба, который уже применяется в лечении таких хронических аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит [1, 27]. В литературе есть данные исследования по применению ритуксимаба у пациентов с ЭОП. Пациенты получали ритуксимаб 1000 мг внутривенно дважды с двухнедельным интервалом или метилпреднизолон в дозе 500 мг/неделю в течение 16 недель, далее метилпреднизолон в дозе 250 мг/неделю в течение 2 недель. Более выраженное уменьшение

клинической активности и проптоза выявлено у пациентов, получавших ритуксимаб [50, 51]. С марта 2008 г. стартовали два исследования с использованием данного препарата, их результаты до настоящего времени неизвестны [52, 53].

В комбинации с иммуносупрессивной терапией используется плазмаферез, что позволяет провести коррекцию иммунологического статуса посредством механического удаления из кровотока антител, иммунных комплексов, а также иммуногенных плазменных белков и медиаторов воспаления [54].

Хирургическое лечение используется при наличии необратимых изменений, таких как экзофтальм, двоение, ограничение подвижности глазных яблок, которые снижают трудоспособность и качество жизни пациента. Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию века и внешний вид пациента.

Реконструктивные операции следует выполнять только в специализированных офтальмологических центрах у пациентов с эутиреозом и неактивной (по крайней мере в течение 6 месяцев) ЭОП и при длительном течении заболевания, когда воспалительные процессы в глазодвигательных мышцах сменяются на соединительнотканые образования – фиброз. При недостаточной эффективности высоких доз внутривенных ГК в течение 1-2 недель, развитии значимых побочных эффектов или противопоказаниях к терапии ГК должна быть проведена срочная декомпрессия орбит [1].

### Литература

1. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' Orbitopathy / L. Bartalena [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158, iss. 3. – P. 273-285. – doi: 10.1530/EJE-07-0666.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 1 – С. 61-74.
3. Bartalena, L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives / L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 168-199. – doi: 10.1210/edrv.21.2.0393.
4. Bartalena, L. Risk factors and prevention of Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, M. L. Tanda, E. Piantanida // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6-8 Feb. 2003. – Pisa, 2003. – P. 13-14.
5. Wiersinga, W. M. An evidencebased approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29, № 2. – P. 297-319.
6. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
7. Lind, P. Ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy / P. Lind // Acta Med. Austriaca. – 2001. – Vol. 28, iss. 4. – P. 105-107.
8. Pinchera, A. Thyroid ablation in the management of ophthalmopathy: Pros / A. Pinchera // 7th Int. Symp. on

*К операциям при ЭОП относятся:*

1. Декомпрессия орбиты, когда выполняется удаление одной из стенок глазницы или ретробульбарной клетчатки. Эта операция показана при выраженном проптозе, подвывихе глазного яблока из орбиты. Декомпрессия по двум стенкам орбиты приводит к уменьшению проптоза на 3-7 мм, удаление ретробульбарной клетчатки – на 2 мм.

2. Операция на глазодвигательных мышцах показана при стойкой некорректируемой диплопии.

3. Операции на веках применяют при ретракции, лагофтальме, птозе, пролапсе слезной железы и орбитальной клетчатке [2, 6, 10, 55].

Существование большого количества способов лечения ЭОП и появление новых свидетельствует об отсутствии достаточно эффективного метода ее лечения. Актуальностью проблемы является то, что ЭОП – это аутоиммунное заболевание, склонное к рецидивированию и часто требующее назначения повторных курсов терапии.

### Выводы

Терапия эндокринной офтальмопатии многокомпонентна. Тактика лечения зависит от активности и тяжести ЭОП, наличия сопутствующей патологии и фазы развития процесса.

Один из приоритетов в борьбе с эндокринной офтальмопатией – поиск новых методов и способов лечения, а также совершенствование существующих схем и программ.

- Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6-8 Feb. 2003. – Pisa, 2003. – P. 18.
9. Role of thyroid remnant ablation after thyroidectomy for Graves' disease: its effects on the course of related ophthalmopathy / M. Moleti [et al.] // 5th Eur. Congr. of Endocrinol. – Turin, 2001. – P. 13.
10. Богомазова, Е. В. Особенности диагностики и лечения аутоиммунной офтальмопатии, ассоциированной с патологией щитовидной железы / Е. В. Богомазова, Т. В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – С. 69-75.
11. Далматова, А. Б. Лечение инфильтративной офтальмопатии / А. Б. Далматова, Е. Н. Гринева // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2010. – № 3. – С. 16-23.
12. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy / C. Marcocci [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, iss. 20. – P. 1920-1931. – doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
13. Богомазова, Е. В. Оценка эффективности различных схем патогенетической терапии аутоиммунной офтальмопатии (АИО) / Е. В. Богомазова // Медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 37-39.
14. Bartalena, L. Orbital radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, A. Pinchera // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 13-14.
15. Mourits, M. P. Is the outcome of immunosuppressive treatment in GO predictable? / M. P. Mourits // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6-8 Feb. 2003. – Pisa, 2003. – P. 16.
16. Multi-center study on the characteristics and treatment

- strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience / M. F. Prummel [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, iss. 5. – P. 491-495.
17. Bartalena, L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when / L. Bartalena // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, iss. 9. – P. 5497-5499.
  18. Krassas, G. E. Modern conceptions of diagnostic and management of TAO / G. E. Krassas, W. M. Wiersinga // *Thyroid Int.* – 2005. – Vol. 4. – P. 1-20.
  19. Treatment of Graves' ophthalmopathy with highdose intravenous methylprednisolone pulse therapy / Y. Nagayama [et al.] // *Acta Endocrinol.* – 1987. – Vol. 116, iss. 4. – P. 513-518.
  20. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroidassociated ophthalmopathy / R. Kauppinen Makelin [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80, iss. 3. – P. 316-321.
  21. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy / P. E. Macchia [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24, iss. 3. – P. 152-158.
  22. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' ophthalmopathy / G. J. Kahaly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, iss. 9. – P. 5234-5240. – doi: 10.1210/jc.2005-0148.
  23. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 176 с.
  24. Сорока, Н. Ф. Некоторые проблемы применения глюкокортикоидных гормонов в клинической практике / Н. Ф. Сорока // *Рецепт.* – 2002. – № 2. – С. 40-45.
  25. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers / European Group on Graves' Orbitopathy ; W. M. Wiersinga [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, № 3. – P. 387-389.
  26. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study / C. Marcocci [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3562-3567.
  27. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study / C. Marcocci [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1987. – Vol. 27, № 1. – P. 33-42.
  28. Marcocci, C. Orbital radiotherapy: Harmless or harmful? / C. Marcocci // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6-8 Feb. 2003. – Pisa, 2003. – P. 22-23.
  29. Dandona, P. Methylprednisolone and Graves' ophthalmopathy / P. Dandona // *Br. Med. J.* – 1989. – Vol. 298. – P. 830.
  30. Intravenous methylprednisolone pulse therapy of Graves' ophthalmopathy / Y. Hiromatsu [et al.] // *Endocr. J.* – 1993. – Vol. 40, iss. 1. – P. 63-72.
  31. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy / P. Kendall-Taylor [et al.] // *Br. Med. J.* – 1988. – Vol. 297. – P. 1574-1578.
  32. Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy / J. Guy [et al.] // *Ophthalmology.* – 1989. – Vol. 96. – P. 1048-1052.
  33. Петунина, Н. А. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // *Проблемы эндокринологии.* – 2012. – № 6. – С. 24-32.
  34. Kahaly, G. J. Intravenous glucocorticoids for graves' orbitopathy: efficacy and morbidity / G. J. Kahaly, S. Zang, K. A. Ponto // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 320-332.
  35. Wiersinga, W. M. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy / W. M. Wiersinga, L. Bartalena // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 855-860.
  36. Виноградская, О. И. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии / О. И. Виноградская, Д. В. Липатов, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* – 2012. – № 3. – С. 52-58.
  37. Hiromatsu, Y. Steroid therapy for Graves' ophthalmopathy Nippon Rinsho / Y. Hiromatsu // *Nihon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64, iss. 12. – P. 2279-2285.
  38. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy / R. Le Moli [et al.] // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, iss. 4. – P. 357-362.
  39. Dourakis, S. P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy / S. P. Dourakis, V. A. Sevastianos, P. Kaliopi // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 4. – P. 1074-1075.
  40. Fatal and nonfatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association / C. Marcocci [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166, iss. 2. – P. 247-253.
  41. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy / M. F. Prummel [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342, iss. 8877. – P. 949-954.
  42. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A long-term follow-up study / I. M. Wakelkamp [et al.] // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, iss. 8. – P. 1557-1562.
  43. Long term therapeutic effects of orbital radiotherapy associated with systemic glucocorticoids in the management of moderate-severe Graves' ophthalmopathy / R. Rocchi [et al.] // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Italy, Pisa, 6-8 Feb. 2003. – Pisa, 2003. – P. 43.
  44. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy / C. Marcocci [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 8. – P. 3561-3566.
  45. Ciclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study / G. Kahaly [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 16, № 5. – P. 415-422.
  46. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease / G. E. Krassas [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 42, № 6. – P. 571-580.
  47. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease / G. E. Krassas [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 136, № 4. – P. 416-422.
  48. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy / E. A. Bouzas [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 129, № 5. – P. 618-622.
  49. Влияние терапии пентоксифиллином и глюкокортикостероидами на апоптоз и пролиферативную активность мононуклеаров периферической крови у больных с сочетанием болезни Грейвса-Базедова и аутоиммунной



- офтальмопатии / И. Р. Мельник [и др.] // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 97-100.
50. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy / D. Khanna [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 133-139.
  51. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study / M. Salvi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, № 1. – P. 33-40.
  52. Bahn, R. S. Graves' ophthalmopathy / R. S. Bahn // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 726-738.
  53. Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction? / M. Salvi [et al.] // *Orbit*. – 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 251-255.
  54. Стратегия и тактика лечебного плазмафереза при аутоиммунных заболеваниях / В. В. Кирковский [и др.] // Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний : сб. науч. тр. и тез. докл. междунар. конф., Минск, 27 сент. 2002 г. / ред. Е. А. Пономарев, Е. А. Короткевич. – Минск, 2002. – С. 82-85.
  55. Камалов, И. И. Сравнительная характеристика методов лечения эндокринной офтальмопатии / И. И. Камалов, И. В. Гуляева, Р. Р. Ахмадеев // *Вестник современной клинической медицины*. – 2010. – № 4. – С. 50-52.
- ### References
1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' Orbitopathy. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;158(3):273-285. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
  2. Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NJu, Troshina EA, Fadeev VV, Belovalova IM, Sheremeta MS, Rumjancev PO, Petunina NA, Grineva EN, Strongin LG, Neroev VV, Katargina LA, Saakjan SV, Panteleeva OG, Valskij VV, Brovkina AF, Atarshhikov DS, Bessmertnaja EG, Lipatov DV, Astahov JuS, Sejdashaeva Jel, Zolotarev AV, Dogadova LI. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju endokrinnoj oftalmopatii pri autoimmunnoj patologii schitovidnoj zhelezy [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2015;1:61-74. (Russian).
  3. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr. Rev.* 2000;21(2):168-199. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393.
  4. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E. Risk factors and prevention of Graves' ophthalmopathy. In: *7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy*; 2003 Feb. 6-8; Pisa, Italy. Pisa; 2003. p. 13-14.
  5. Wiersinga WM, Prummel MF. An evidencebased approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000;29(2):297-319.
  6. Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Endokrinologija. Natsionalnoe rukovodstvo* [Endocrinology. National leadership]. Moskva: GEOTAR-Media; 2013. 1064 p. (Russian).
  7. Lind P. Ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy. *Acta Med. Austriaca.* 2001;28(4):105-107.
  8. Pinchera A. Thyroid ablation in the management of ophthalmopathy: Pros. In: *7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy*; 2003 Feb. 6-8; Pisa, Italy. Pisa; 2003. p. 18.
  9. Moleti M, et al. Role of thyroid remnant ablation after thyroidectomy for Graves' disease: its effects on the course of related ophthalmopathy. *5th Eur. Congr. of Endocrinology*. Turin; 2001. p. 13.
  10. Bogomazova EV, Mohort TV. Osobennosti diagnostiki i lechenija au-toimmunnoj oftalmopatii, assotsirovannoj s patologiej schitovidnoj shhitovidnoj zhelezy [Features of diagnosis and treatment of autoimmune ophthalmopathy associated with thyroid pathology]. *Problemy zdorovja i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2012(3):69-75. (Russian).
  11. Dalmatova, AB, Grineva EN. Lechenie infiltrativnoj oftalmopatii [Treatment of Graves' ophthalmopathy]. *Klinicheskaja i jeksperimentalnaja tireodologija* [Clinical and experimental thyroidology]. 2010;3:16-23. (Russian).
  12. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
  13. Bogomazova EV. Ocenka jeffektivnosti razlichnyh shem patogeneticheskoy terapii autoimmunnoj oftalmopatii (AIO) [Evaluation of the effectiveness of various schemes of pathogenetic therapy of autoimmune ophthalmopathy (AIO)]. *Medicinskij zhurnal* [Medical journal]. 2006;1:37-39. (Russian).
  14. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(1):13-14.
  15. Mourits MP. Is the outcome of immunosuppressive treatment in GO predictable. In: *7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy*; 2003 Feb. 6-8; Pisa, Italy. Pisa; 2003. p. 16.
  16. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148(5):491-495.
  17. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(9):5497-5499.
  18. Krassas GE, Wiersinga WM. Modern conceptions of diagnosis and management of TAO. *Thyroid Int.* 2005;4:1-20.
  19. Nagayama Y, Izumi M, Kiriyaama T, Yokoyama N, Morita S, Kakezono F, Ohtakara S, Morimoto I, Okamoto S, Nagataki S. Treatment of Graves' ophthalmopathy with highdose intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Acta Endocrinol.* 1987;116(4):513-518.
  20. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Luhtyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002;80(3):316-321.

21. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenz G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J. Endocrinol. Invest.* 2001;24(10):152-158.
22. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(9):5234-5240. doi: 10.1210/jc.2005-0148.
23. Brovkina AF. Endokrinnaja oftalmopatija [Endocrine ophthalmopathy]. Moskva: GEOTAR-MED; 2004. 176 p. (Russian).
24. Soroka NF. Nekotorye problemy primeneniya gljukurtikoidnyh gormonov v klinicheskoj praktike [Some problems of the use of glucocorticoid hormones in clinical practice]. *Recept [Recept]*. 2002;(2):40-45. (Russian).
25. European Group on Graves' Orbitopathy; Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;155(3):387-389.
26. Marcocci C, Bartalena L, Laura Tanda M, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Pia Bartolomei M, Lepri P. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(8):3562-3567.
27. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin. Endocrinol.* 1987;27(1):33-42.
28. Marcocci C. Orbital radiotherapy: Harmless or harmful? In: 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy; 2003 Feb. 6-8; Pisa, Italy. Pisa; 2003. p. 22-23.
29. Dandona P. Methylprednisolone and Graves' ophthalmopathy. *Br. Med. J.* 1989;298:830.
30. Hiromatsu Y, Tanaka K, Sato M, Kuroki T, Nonaka K, Kojima K, Nishimura H, Nishida H, Kaise N. Intravenous methylprednisolone pulse therapy of Graves' ophthalmopathy. *Endocr. J.* 1993;40(1):63-72.
31. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Br. Med. J.* 1988;297:1574-1578.
32. Guy JR, Fagien S, Donovan JP, Rubin ML. Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1989;96:1048-1052.
33. Petunina NA, Truhina LV, Martirosjan NS. Jendokrinnaja oftalmopatija: sovremennyj vzgljad [Endocrine ophthalmopathy: state of the art approaches]. *Problemy jendokrinologii [Problems of endocrinology]*. 2012(6):24-32. (Russian).
34. Kahaly GJ, Zang S, Ponto K A. Intravenous glucocorticoids for graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):320-332.
35. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12:855-860.
36. Vinogradskaja OI, Lipatov DV, Fadeev VV. Bezopasnost razlichnyh rezhimov puls-terapii metilprednizolonom pri lechenii jendokrinnoj oftalmopatii [Safety of different types of methylprednisolone puls-therapy in the treatment of Graves' orbitopathy]. *Klinicheskaja i jeksperimentalnaja tireodologija [Clinical and experimental thyroidology]*. 2012;(3):52-58. (Russian).
37. Hiromatsu Y. Steroid therapy for Graves' ophthalmopathy Nippon Rinsho. *Nihon Rinsho.* 2006;64(12):2279-2285.
38. Moli RLe, 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.
39. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(4):1074-1075.
40. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L. Fatal and nonfatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166(2):247-253.
41. Prumme MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* 1993;342(8877):949-954.
42. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1557-1562.
43. Rocchi R. Long term therapeutic effects of orbital radiotherapy associated with systemic glucocorticoids in the management of moderate-severe Graves' ophthalmopathy. In: 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy; 2003 Feb. 6-8; Pisa, Italy. Pisa; 2003. p. 43.
44. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(8):3561-3566.
45. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J. Ciclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1986;16(5):415-422.
46. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin. Endocrinol.* 1995;42(6):571-580.
47. Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur. J. Endocrinol.* 1997;136(4):416-422.
48. Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2000;129(5):618-622.
49. Melnik IR, Danilova LI, Kosmacheva SM, Goncharova NV, Kirilenko ZhM. Vlijanie terapii pentoksifillinom i gljukokortikosteroidami na apoptoz i proliferativnuju aktivnost mononuklearov perifericheskoj krvi u bolnyh s sochetaniem bolezni Grejvsa-Bazedova i autoimunnoj oftalmopatii [Influence of pentoxifylline and glucocorticoids on peripheral blood mononuclear cells apoptosis and proliferation of patients with Graves' disease and



- ophthalmopathy]. *Medicinskie novosti*. [Medical news]. 2011;4:97-100. (Russian).
50. Khanna D, Chong KKL, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RSRituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):133-139.
  51. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazz D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur. J. Endocrinol*. 2007;156(1):33-40.
  52. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010;362(8):726-738.
  53. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Beck-Peccoz P. Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction? *Orbit*. 2009;28(4):251-255.
  54. Kirkovskij VV, Mitkovskaja NP, Laban FN, Starostin AV, Dus DD, Klimovich OV. Strategija i taktika lečebnogo plazmaferеза pri autoimunnyh zabolevanijah. In: Ponomarev EA, Korotkevich EA, editors. *Diagnostika i lečenie autoimunnyh zabolevanij*. Sbornik nauchnyh trudov i tezisov dokladov mezhdunarodnoj konferencii; 2002 Sept. 27; Minsk. Minsk; 2002. p. 82-86. (Russian).
  55. Kamalov II, Guljaeva IV, Ahmadeev RR. Sravnitel'naja harakteristika metodov lečeniја jendokrinnoj oftalmopatii [The comparative characteristic of treatments for thyroid eye disease]. *Vestnik sovremennoj kliničeskoj mediciny* [The bulletin of contemporary clinical medicine]. 2010;4:50-52. (Russian).

## MODERN APPROACHES TO THE THERAPY OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

*Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V., Hadomskaya V. I., Davydchik E. V., Doroshkevich I. P.*  
*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

---

*Background: The number of patients with thyroid disease is increasing due to people suffering from Graves' disease, which is often accompanied by endocrine autoimmune ophthalmopathy. This complication leads to impaired vision and a decrease in the quality of life of patients.*

*Purpose: The analysis of domestic and foreign literature was conducted with the purpose of studying modern approaches to pathogenetic and symptomatic therapy of patients with endocrine ophthalmopathy.*

*Material and methods: 55 literature sources were analyzed.*

*Results: The comparative evaluation of the efficacy of various schemes and methods of treatment of endocrine ophthalmopathy was carried out.*

*Conclusions: One of the priorities in fighting endocrine ophthalmopathy is the search for new methods of treatment, as well as the improvement of existing schemes and programs.*

**Keywords:** *endocrine ophthalmopathy, Graves' disease, proptosis, glucocorticoids, cytostatics.*

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkovsky@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6970-276X

Гадомская Вероника Ивановна / Hadomskaya Veranika, e-mail: ver.gadomskaja@gmail.com,

Давыдчик Элина Владимировна / Davydchik Elina, e-mail: davydchike@mail.ru

Дорошкевич Инна Петровна / Doroshkevich Inna, e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

*Поступила / Received: 03.12.2018*

*Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019*