

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ



Ж. М. Кринец<sup>1</sup>, В. Л. Красильникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Введение.* Патогенетической терапией эндокринной офтальмопатии (ЭОП) средней степени тяжести является введение глюкокортикоидов (ГК), которые оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное, противоотечное действие. На современном этапе в составе комбинированного лечения заболевания рассматривается применение препаратов селена, пентоксифиллина, а также воздействие на параорбитальную область переменного магнитного поля.

*Цель исследования.* Оценить результаты комбинированного консервативного лечения пациентов с ЭОП средней степени тяжести.

*Материал и методы.* В исследование включены 25 пациентов (50 орбит) с клиническими признаками ЭОП средней степени тяжести течения заболевания. В зависимости от схемы проводимой терапии пациенты были разделены на группу А (сравнения) и группу Б (основная). Группа А (сравнения) – 10 пациентов, которые получали пульс-терапию метилпреднизолоном. Группа Б (основная) – 15 пациентов, которым назначена комбинация пульс-терапии метилпреднизолоном и разработанная схема дополнительного лечения: селен – 100 мкг 2 раза в день, в течение 6 месяцев, пентоксифиллин в дозе 600 мг 2 раза в день, 6 месяцев; низкочастотное импульсное магнитное поле, генерируемое аппаратом «УниСПОК», продолжительностью 10-20 минут, на курс лечения 8-12 процедур, проводимых ежедневно.

*Терапия метилпреднизолоном в виде внутривенной пульс-терапии подбиралась коллегиально врачом-эндокринологом и врачом-офтальмологом индивидуально для каждого пациента и суммарно не превышала рекомендованную для данной интенсивности процесса – 4,5 г (в среднем  $4,5 \pm 0,5$  г в обеих группах).*

*Результаты.* Выявлена последовательность нивелирования клинических признаков ЭОП у пациентов, получающих комбинированную терапию: снижение тремора, отека век и показателя ширины глазной щели по сравнению с исходным состоянием отмечалось уже к третьему месяцу лечения, через 6 месяцев данные показатели исчезли. Слезотечение в исследуемых группах не регистрировалось к шестому месяцу, что можно объяснить применением кортикостероидов. Достоверное уменьшение экзофтальма на разработанной терапии установлено через 6 месяцев, тогда как в группе стандартного лечения уменьшения показателя не наблюдалось.

*Выводы.* Метод комплексного лечения ЭОП, включающий пульс-терапию метилпреднизолоном в сочетании с селеном, пентоксифиллином и магнитотерапией, эффективен при средней степени тяжести процесса, что привело к уменьшению выраженности симптомов офтальмопатии. Положительный эффект комбинированной терапии указывает на необходимость проведения курса лечения на протяжении шести месяцев.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, метилпреднизолон, селен, пентоксифиллин, магнитотерапия.

*Для цитирования:* Кринец, Ж. М. Результаты комплексного консервативного лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией средней степени тяжести / Ж. М. Кринец, В. Л. Красильникова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 108-115. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-108-115>.

### Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) (офтальмопатия Грейвса; инфильтративная, тиреоидная, зутиреоидная, дистиреоидная, аутоиммунная офтальмопатия или орбитопатия, тиреотоксический, эндокринный экзофтальм) – аутоиммунное воспаление мягких тканей орбиты и глазного яблока, чаще возникающее при нарушении функции щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2].

Выбор тактики лечения зависит от степени тяжести и активности ЭОП. При средней и тяжелой степени тяжести заболевания с целью воздействия на иммунный воспалительный процесс используют глюкокортикоиды (ГК), которые обладают иммуносупрессивным, противовоспалительным, противоотечным действием. Проведено множество исследований, где оценивалась эффективность и безопасность разных схем те-

рапии ГК, однако преимущество какого-либо режима внутривенного введения не доказано [3, 4, 5].

Чаще всего в настоящее время для лечения средней тяжести ЭОП придерживаются режима пульс-терапии метилпреднизолоном, предложенного G. J. Kahaly: 500 мг внутривенно 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) [3]. В России используется схема пульс-терапии по А. Ф Бровкиной: первая неделя – 3 дня подряд внутривенно 1000 мг метилпреднизолона; в последующие 3 недели – по 500 мг, и с пятой по седьмую неделю – по 250 мг; следующие 4-5 недель – внутривенные инъекции метилпреднизолона по 125 мг с интервалом 10-12 дней между инъек-

циями [1]. Согласно последнему консенсусу EUGOGO, суммарная кумулятивная доза метилпреднизолона менее 8 г считается практически безопасной для лечения тяжелой степени, 4,5 г – для средней степени тяжести процесса [5].

На современном этапе в составе комбинированной терапии ЭОП рассматривается применение препаратов селена [6, 7]. Данный микроэлемент входит в состав глутатионпероксидазы и йодтирозинселенодейоксидазы, которые образуют антиоксидантную систему, а также участвует в превращении тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [6,7]. Недостаток селена приводит к аутоиммунной агрессии, что может способствовать формированию и прогрессированию ЭОП [7]. Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) рекомендует прием селена на протяжении 6 месяцев с момента постановки диагноза [5].

Противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами обладает также неселективный ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин, что определяет его использование при лечении ЭОП [8, 9]. В исследованиях *in vitro* обнаружено свойство пентоксифиллина подавлять пролиферацию фибробластов глазодвигательных мышц и снижать уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ) и тиреоидных аутоантител [9]. Значительное место в лечении ЭОП отводится также действию перменного магнитного поля, которое оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, сосудорасширяющее и трофическое действие.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что комплексное лечение ЭОП средней степени тяжести позволит ускорить нивелирование клинических симптомов и окажет положительный эффект на течение и прогноз данного заболевания.

**Цель исследования** – оценить результаты комбинированного консервативного лечения пациентов с ЭОП средней степени тяжести.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 25 пациентов (50 орбит) с клиническими признаками ЭОП средней степени тяжести течения заболевания.

В зависимости от схемы проводимой терапии пациенты были разделены на группу А (сравнения) и группу Б (основная).

Группа А (сравнения) – 10 пациентов, которые получали пульс-терапию метилпреднизолоном.

Группа Б (основная) – 15 пациентов, которым назначена комбинация пульс-терапии метилпреднизолоном и разработанная схема дополнительного лечения, включавшего терапию селеном, пентоксифиллином и низкочастотное импульсное магнитное поле, генерируемое аппаратом «УниСПОК».

Терапия метилпреднизолоном в виде внутривенной пульс-терапии подбиралась коллегиально врачом-эндокринологом и врачом-офтальмологом индивидуально для каждого пациента и суммарно не превышала рекомендованную дозу

для данной интенсивности процесса – 4,5 г [3, 5] (в среднем составила 4,5 $\pm$ 0,5 г в обеих группах).

В группе Б пациентам назначалась разработанная комбинированная терапия:

- селен – 100 мкг 2 раза в день, в течение 6 месяцев;

- пентоксифиллин в дозе 600 мг 2 раза в день, 6 месяцев;

- низкочастотное импульсное магнитное поле, генерируемое аппаратом «УниСПОК», продолжительностью 10-20 минут, на курс лечения 8-12 процедур, проводимых ежедневно.

Все пациенты получали симптоматическую терапию (офтагель или артелак за нижнее веко 3 раза в день).

Протокол обследования пациентов включал: сбор жалоб, анамнеза (наличие и время появления симптомов ЭОП, проводимая терапия); офтальмологические методы исследования.

Оценку наличия признаков ЭОП проводили по следующим субъективным и объективным симптомам. Субъективные симптомы: слезотечение, чувство «песка», резь в конъюнктивальной полости, отечность век. Объективные симптомы: симптом Дальримпля, Мебиуса, Розенбаха, Грефе, Кохера.

Дополнительные лабораторные методы обследования проводились для определения дисфункции щитовидной железы: определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), уровня тиреоидных гормонов (свободного Т4, свободного Т3).

Описательные статистики метрических величин представлены в виде минимумов и максимумов, среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медианы 1-го и 3-го квартилей ( $Me (Q1; Q3)$ ). Гипотезы о значимости различия распределений численного показателя между группами «сравнения» и «основная» проверялись с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Гипотезы об однородности распределений категориальных переменных проверялись с помощью критерия однородности распределений  $\chi^2$ -Пирсона или с помощью точного критерия Фишера.

#### **Результаты и обсуждение**

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения пациентов группы А (сравнения) с группой Б (основная).

По гендерному признаку группа А состояла из женщин – 8 (80%), мужчин – 2 (20%), группа Б: женщин – 11 (73,3%), мужчин – 4 (26,7%). Возраст пациентов группы А варьировал от 27 до 52 лет, медиана составила 41 (37;43) год. В группе Б возраст пациентов – от 21 до 65 лет, медиана – 43 (31; 57) года. По длительности проявления дисфункции щитовидной железы пациенты групп А и Б различались: в группе А: от 1 до 18 месяцев, в группе Б: от 1 до 36 месяцев. Временной размах по длительности проявления ЭОП в группе Б варьировал от 3 до 20 месяцев, медиана составила 10 (8; 12), в группе А – от 2 до 13 месяцев, медиана – 6 (4; 9).

В группах преобладали пациенты в состоянии субкомпенсации патологического состояния со стороны функции щитовидной железы: в группе А – 6{60(26,56; 86,15)%} пациентов, в группе Б – 10{66,67(36,85; 87,27)%}.

При осмотре пациентов групп А и Б отмечены симптомы, представленные в таблице 1.

Таким образом, группы сформированы однородными, что дало основание на объективность анализа данных, полученных при лечении данных пациентов. Выявлены статистически значимые различия в распределениях показателя длительности проявления ЭОП: группа А (сравнения) – (6,8±1,11 месяца), группа Б (основная) – (10,2±1,07 месяца).

Проведена оценка динамики субъективных и объективных признаков ЭОП через 3, 6 и 12 месяцев с момента начала лечения.

Ретракция век у пациентов группы А (сравнения) обнаружена со стороны 18 орбит, группы Б (основная) – 28 орбит. Через 3, 6, 12 месяцев от начала терапии ни на одном из временных срезов данный признак не имел значимых различий между группами в распределениях показателя, что представлено на рисунке 1.

Симптом Мебиуса у пациентов группы А обнаружен со стороны 12 орбит, группы Б – 10 орбит. Через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии данный показатель ни в одной из групп не изменился (через 3 и 6 месяцев в группе А – 12 орбит, в группе Б – 10 орбит, через 12 месяцев в группе А – 10 орбит, в группе Б – 6 орбит).

Симптом Грефе выявлен со стороны 18 орбит в группе А (сравнения) и 24 орбит в группе Б (основная). Через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии данный показатель ни в одной из групп значимо не изменился: (через 3 месяца в груп-

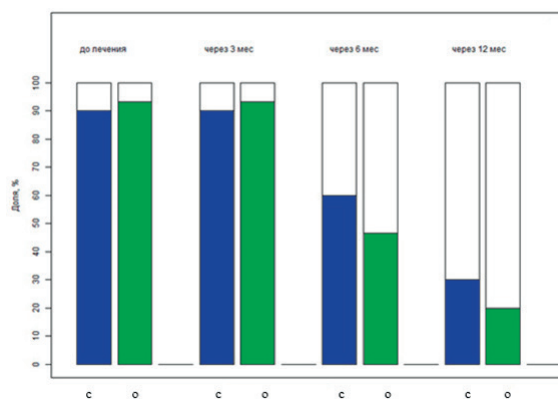


Рисунок 1. – Диаграммы распределения показателя «Ретракция век» в группах А (сравнения) и Б (основная) на разных временных срезах

Figure 1. - Diagrams of the distribution of the indicator "Retraction of the eyelids" in groups A (comparison) and B (main) on different time slices

пе А – 18 орбит, в группе Б – 24 орбиты, через 6 месяцев в группе А – 14 орбит, в группе Б – 16 орбит, через 12 месяцев в группе А – 6 орбит, в группе Б – 8 орбит). Статистически значимого уменьшения данного показателя за наблюдаемый период в подгруппах не отмечено, что представлено в таблице 2.

Для оценки показателя тремора в группах А и Б на всех временных срезах строились частотные таблицы встречаемости показателя в обеих группах и распределения встречаемости сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Критерий показал, что уже на временном срезе 3 месяца в группе Б тремор встречается значимо

реже, чем в группе А (26,7% в группе А против 70% в группе Б) на уровне значимости  $p=0,0486$ . К временному срезу 6 месяцев тремор в группе Б полностью исчезает, в то время как в группе А он сохраняется у 30% пациентов ( $p=0,05$ ).

Оценка симптома отека век по временным срезам также показала уменьшение на фоне проводимой терапии у пациентов группы Б в сравнении с группой А (в группе Б через 3 месяца отек век обнаружен

Таблица 1. – Клинические проявления эндокринной офтальмопатии у пациентов в группах А (сравнения) и Б (основная)

Table 1. – Clinical manifestations of endocrine ophthalmopathy in patients in groups A (comparison) and B (main)

Клинические симптомы	Группа	Да (орбиты)	Нет (орбиты)	Всего/ $\chi^2$ -тест
Отек век	сравнения	18{90 (69,9; 97,21)%}	2{10 (2,79; 30,1)%}	p=1
	основная	26{86,67 (70,32; 94,69)%}	4{13,33 (5,31; 29,68)%}	
Тремор век	сравнения	14{70 (48,1; 85,45)%}	6{30 (14,55; 51,9)%}	$\chi^2=1,789$ , df=1, p=0,181
	основная	14{46,67 (30,23; 63,86)%}	16{53,33 (36,14; 69,77)%}	
Симптом Мебиуса	сравнения	12{60 (38,66; 78,12)%}	8{40 (21,88; 61,34)%}	$\chi^2=2,466$ , df=1, p=0,1164
	основная	10{33,33 (19,23; 51,22)%}	20{66,67 (48,78; 80,77)%}	
Ретракция век	сравнения	18{90 (69,9; 97,21)%}	2{10 (2,79; 30,1)%}	p=1
	основная	28{93,33 (78,68; 98,15)%}	2{6,67 (1,85; 21,32)%}	
Симптом Грефе	сравнения	18{90 (69,9; 97,21)%}	2{10 (2,79; 30,1)%}	p=0,4501
	основная	24{80 (62,69; 90,49)%}	6{20 (9,51; 37,31)%}	
Двоение	сравнения	12{60 (38,66; 78,12)%}	8{40 (21,88; 61,34)%}	$\chi^2=0,404$ , df=1, p=0,525
	основная	14{46,67 (30,23; 63,86)%}	16{53,33 (36,14; 69,77)%}	
Песок в глазах	сравнения	12{60 (38,66; 78,12)%}	8{40 (21,88; 61,34)%}	$\chi^2=1,205$ , df=1, p=0,2723
	основная	12{40 (24,59; 57,68)%}	18{60 (42,32; 75,41)%}	
Слезотечение	сравнения	8{40 (21,88; 61,34)%}	12{60 (38,66; 78,12)%}	$\chi^2=0,463$ , df=1, p=0,496
	основная	8{26,67 (14,18; 44,45)%}	22{73,33 (55,55; 85,82)%}	



**Таблица 2.** – Распределение показателя «Симптом Мебиуса и Грефе» в группах А (сравнения) и Б (основная) на разных временных срезах  
**Table 2.** – Distribution of the indicator "Möbius and Graefe symptom" in groups A (comparison) and B (main) at different time slices

Показатель	Группа	Исходное (количество орбит)	Через 3 месяца (количество орбит)	Через 6 месяцев (количество орбит)	Через 12 месяцев (количество орбит)
Симптом Мебиуса	сравнения	12{60 (38,66; 78,12)%}	12{60 (38,66; 78,12)%}	12{60 (38,66; 78,12)%}	10{50 (29,93; 70,07)%}
	основная	10{33,33 (19,23; 51,22)%}	10{33,33 (19,23; 51,22)%}	10{33,33 (19,23; 51,22)%}	6{20 (9,51; 37,31)%}
Симптом Грефе	сравнения	18{90 (69,9; 97,21)%}	18{90 (69,9; 97,21)%}	14{70 (48,1; 85,45)%}	6{30 (14,55; 51,9)%}
	основная	24{80 (62,69; 90,49)%}	24{80 (62,69; 90,49)%}	16{53,33 (36,14; 69,77)%}	8{26,67 (14,18; 44,45)%}

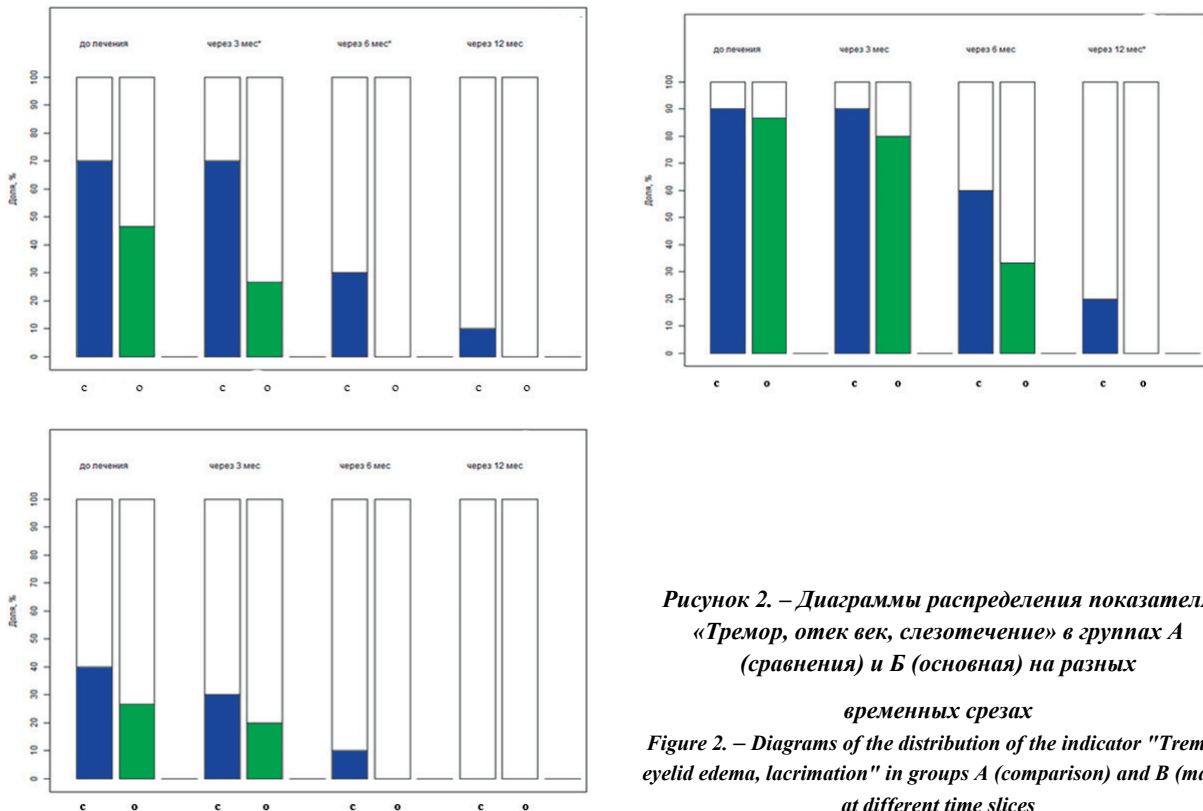
со стороны 24 орбит {80(62,69; 90,49)%}, через 6 месяцев – 10{33,33(19,23; 51,22)%} и через 12 месяцев отек не обнаружен 0{0(0; 11,35)%}. У пациентов группы А (сравнения) через 3 месяца отек век обнаружен со стороны 18 орбит {90(69,9; 97,21)%}, через 6 месяцев – 12{60(38,66; 78,12)%} и через 12 месяцев отек обнаружен со стороны 4 орбит {20(8,07; 41,6)%}.

Слезотечение на момент включения в исследование отмечено в группе А со стороны 8 орбит {40(21,88; 61,34)%}, в группе Б – 8 {26,67(14,18; 44,45)%}. Через 3 и 6 месяцев показатели, соответственно, составили: группа А – 6{30(14,55; 51,9)%}, 2{10(2,79; 30,1)%}, в группе Б через 3 месяца – 6{20(9,51; 37,31)%}, через 6 месяцев 0{0(0; 11,35)%}. Через 12 месяцев определили положительную динамику в группе А, данный признак пациентами не отмечался. Для наглядности приведены столбчатые диаграммы с накоплением распределений показателя «Тремор, отек век, слезотечение» через 3, 6 и 12 месяцев.

Достоверного уменьшения степени экзофтальма по сравнению с исходными через 3 месяца от начала терапии ни в группе А (сравнения), ни в группе Б (основная) не выявлено: группа А – 20,4±0,67 мм, в группе Б – 20,33±0,7. В группе А через 3 месяца терапии экзофтальм остался прежним и составил 20,4±0,67 мм, в группе Б – 19,93±0,63.

Через 6 и 12 месяцев в группе на комбинированной терапии (группа Б) отмечали уменьшение экзофтальма по сравнению с исходным состоянием (с 20,33±0,7 до 18,8±0,55 через 6 месяцев и до 17,13±0,39 через 12 месяцев). В группе А экзофтальм по сравнению с исходным состоянием (с 20,47±0,67 до 19,4±0,65 через 6 месяцев и до 18,2±0,53 через 12 месяцев).

Проведен статистический анализ показателя ширины глазной щели на выделенных временных срезах, что отражено в таблице 3.



**Рисунок 2.** – Диаграммы распределения показателя «Тремор, отек век, слезотечение» в группах А (сравнения) и Б (основная) на разных временных срезах

**Figure 2.** – Diagrams of the distribution of the indicator "Tremor, eyelid edema, lacrimation" in groups A (comparison) and B (main) at different time slices

Как видно из приведенной таблицы, выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя на следующих временных срезах: через 6 и через 12 месяцев.

Показатели гормона щитовидной железы Т3 свободного в группе А на начало исследования составили  $6,98 \pm 1,08$  н/моль/л, у пациентов группы Б –  $6,11 \pm 0,98$  н/моль/л. За период наблюдения у пациентов подгрупп А и Б отмечено значимое снижение данного показателя, что отражено в таблице 4.

Как видно из приведенной таблицы, выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя на временном срезе через 12 месяцев.

На начало исследования в группе А (сравнения) медиана и интерквартильный размах гормона щитовидной железы Т4 свободного составили 31,9 [18,5; 54] н/моль/л, у пациентов группы Б (основная) – 29 [17,3; 45] н/моль/л. За период наблюдения у пациентов группы Б отме-

чено значимое снижение данного показателя через 3 месяца – 25 [18; 38] н/моль/л, через 6 и 12 месяцев, соответственно, – 21 [18; 25], 16,8 [14; 18] н/моль/л. У пациентов группы А гормон свободный Т4 составил через 3 месяца 27 [19; 51] н/моль/л, через 6 и 12 месяцев, соответственно, – 18 [18; 27,8], 19 [18; 22] н/моль/л, что отражено в таблице 5.

Как видно из приведенной таблицы, выявлены статистически значимые различия между группами в распределениях показателя на временном срезе через 12 месяцев.

Таким образом, ощутимый эффект от проводимого лечения в группах исследования наступал к шестому месяцу с момента его начала, а исчезновение симптомов происходило быстрее в группе Б по сравнению с группой А.

Так, через 3 месяца от начала терапии у пациентов группы Б отмечается снижение тремора век по сравнению с исходным состоянием: через 3 месяца – 8 {26,67(14,18;44,45)%}, через 6 месяцев данный показатель у пациентов груп-

**Таблица 3.** – Показатели ширины глазной щели за период наблюдения  
**Table 3.** – Indicators of the width of the palpebral fissure during the observation period

Срез	Показатели ширины глазной щели до лечения		Показатели ширины глазной щели через 3 месяца		Показатели ширины глазной щели через 6 месяцев		Показатели ширины глазной щели через 12 месяцев	
	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная
Группа/Орбиты								
Min	9	11	9	10	9	8	8	6
Max	13,5	16	13	14	12	12	10	9
M±m	11,6±0,29	12,43±0,31	11,4±0,28	11,27±0,24	10,3±0,25	9,47±0,23	8,9±0,16	8±0,15
Me (Q1; Q3)	11 (11; 12,5)	12 (11; 13)	11 (11; 12)	11 (10; 12)	11 (9; 11)	9 (8; 10)	9 (8; 9)	8 (8; 9)
W-статистика	W=240, p=0,2283		W=342, p=0,3964		W=412, p=0,0232		W=464, p=0,0005	

**Таблица 4.** – Показатели динамики гормона щитовидной железы свободного Т3 через 3, 6 и 12 месяцев  
**Table 4.** – Indicators of the dynamics of the thyroid hormone free T3 after 3, 6 and 12 months

**Table 4.** – Indicators of the dynamics of the thyroid hormone free T3 after 3, 6 and 12 months

Срез	До лечения		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная
Группа								
Min	3,2	1,9	3,9	2,7	3,9	3,7	3,9	3,7
Max	18	19	17,6	12	11,3	7,1	7,9	5,3
M±m	6,98±1,08	6,11±0,98	6,85±1,02	5,13±0,4	5,67±0,51	4,65±0,17	5,08±0,27	4,27±0,09
Me (Q1; Q3)	4,7 (4,1; 7,4)	4,1 (3,2; 7,1)	4,9 (4; 6,8)	4,3 (3,9; 5,9)	4,7 (4,3; 6,5)	4,3 (3,9; 4,9)	4,7 (4,3; 5,2)	4,1 (3,9; 4,8)
W-статистика	W=380, p=0,1148		W=366, p=0,1917		W=376, p=0,1327		W=448, p=0,0032	

**Таблица 5.** – Показатели динамики гормона щитовидной железы свободного Т4 через 3, 6 и 12 месяцев  
**Table 5.** – Indicators of the dynamics of the thyroid hormone free T4 after 3, 6 and 12 months

**Table 5.** – Indicators of the dynamics of the thyroid hormone free T4 after 3, 6 and 12 months

Срез	До лечения		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная
Группа								
Min	5,1	9,1	5	9,1	7,1	13	10,1	13
Max	78	170,5	63	76	55	47	25	19,8
M±m	36,25±5,09	40,87±7,09	32,78±4,21	30,79±3,01	23,49±2,87	23,13±1,45	19,21±1,04	16,42±0,37
Me (Q1; Q3)	31,9 (18,5; 54)	29 (17,3; 45)	27 (19; 51)	25 (18; 38)	18 (18; 27,8)	21 (18; 25)	19 (18; 22)	16,8 (14; 18)
W-статистика	W=304, p=0,9447		W=320, p=0,6992		W=276, p=0,6387		W=444, p=0,0043	

**Таблица 6.** – Показатели динамики тиреотропного гормона через 3, 6 и 12 месяцев  
**Table 6.** – Indicators of the dynamics of thyroid-stimulating hormone after 3, 6 and 12 months

Срез	До лечения		через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная
Min	0,004	0,005	0,005	0,01	0,01	0,2	0,9	0,9
Max	4,7	5,1	4,2	4,9	3,9	4	4	3,1
M±m	1,12±0,39	0,95±0,32	1,1±0,37	1,11±0,31	1,4±0,32	1,44±0,22	2,21±0,21	2,12±0,13
Me (Q1;Q3)	0,1 (0; 3)	0 (0; 0,7)	0,1 (0; 3,1)	0,3 (0; 1,1)	0,9 (0,1; 2,9)	1,1 (0,4; 2,1)	1,8 (1,7; 2,9)	2,1 (1,7; 2,7)
W-статистика	W=352, p=0,3062		W=234, p=0,1923		W=250, p=0,3262		W=306, p=0,9129	

пы Б исчез и составил 0{0(0; 11,35)%}; у пациентов группы А не наблюдалось уменьшения тремора век в сроке 3 месяца, далее отмечалось снижение данного показателя – через 6 месяцев он составил 6{30(14,55; 51,9)%}, через 12 месяцев – 2{10(2,79; 30,1)%}. Данная разница между показателями групп А и Б носила статистическую достоверность ( $p \leq 0,001$ ).

Оценка симптома отека век показала статистически значимую разницу ( $p=0,001$ ) в показателях уменьшения данного признака на фоне проводимой терапии к 12 месяцу: у пациентов группы Б в сравнении с группой А к третьему месяцу наметилась тенденция к снижению, у пациентов группы А отек сохранялся, через 6 месяцев данный показатель составил в группе Б и А, соответственно, 10{33,33(19,23; 51,22)%} и 12{60(38,66; 78,12)%}, через 12 месяцев отек не обнаружен в группе Б – 0{0(0; 11,35)%}, а в группе А составил – 4{20(8,07; 41,6)%}.

Однако в распределении показателя «Ретракция век» ( $\chi^2=0,404$ ,  $df=1$ ,  $p=0,525$ ) не удалось получить значимых различий. Данный признак сохранялся у ряда пациентов на всем протяжении исследования.

Анализируя симптом слезотечения, надо отметить, что в группе Б он исчез к шестому месяцу с момента начала терапии (0{0(0; 11,35)%}) и к 12-му месяцу в обеих группах не регистрировался, что, вероятно, можно связать с применением кортикостероидов, которые быстрее стабилизируют данный симптом. Через 6 и 12 месяцев в группе на комбинированной терапии (группа Б) отмечали уменьшение экзофтальма по сравнению с исходным состоянием (с  $20,33 \pm 0,7$  до  $18,8 \pm 0,55$  через 6 месяцев и до  $17,13 \pm 0,39$  через 12 месяцев), в группе А – с  $20,47 \pm 0,67$  до  $19,4 \pm 0,65$  через 6 месяцев и до  $18,2 \pm 0,53$  через 12 месяцев.

Практически идентичная картина между группами наблюдалась по показателю ширины глазной щели. Через 3 месяца ширина глазной щели незначительно уменьшилась по сравнению с исходной в группе Б, в группе А не наблюдалось уменьшения показателя, через 6 и 12 месяцев ширина глазной щели в группах А и Б резко

уменьшилась, тем не менее, выявлены статистически значимые различия между группами через 6 и через 12 месяцев (соответственно,  $W=412$ ,  $p=0,0232$  и  $W=464$ ,  $p=0,0005$ ).

Гормональный статус на протяжении исследования претерпел определенные изменения: отмечено значимое снижение показателей гормона щитовидной железы Т3 свободного у пациентов групп А и Б, выявлены статистически значимые различия между группами в распределении показателя на временном срезе через 12 месяцев по данному показателю ( $W=448$ ,  $p=0,0032$ ). Показатели гормона щитовидной железы Т4 свободного у пациентов группы Б значительно снизились уже через 3 месяца с момента начала терапии, в группе А также отмечено снижение, но несколько в меньших цифрах, и данное значение не носило статистической достоверности, но к 12 месяцам выявлены статистически значимые различия между группами в распределении показателя ( $W=444$ ,  $p=0,0043$ ).

### Выводы

Метод комплексного лечения ЭОП, включающий пульс-терапию метилпреднизолоном в сочетании с селеном, пентоксифиллином и магнитотерапией, оказался эффективным при средней степени тяжести процесса, что привело к уменьшению выраженности симптомов офтальмопатии. Выявлена последовательность нивелирования клинических признаков ЭОП у пациентов, получающих комбинированную терапию: снижение тремора, отека век и показателя ширины глазной щели по сравнению с исходным состоянием отмечалось уже к третьему месяцу лечения, через 6 месяцев данные показатели исчезли. Слезотечение в исследуемых группах не регистрировалось к шестому месяцу, что можно объяснить применением кортикостероидов. Достоверное уменьшение экзофтальма на разрабатываемой терапии установлено через 6 месяцев, тогда как в группе стандартного лечения уменьшения показателя не наблюдалось. Положительный эффект комбинированной терапии указывает на необходимость проведения курса лечения на протяжении шести месяцев.

## Литература

1. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 176 с.
2. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1064 с.
3. 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.
4. 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 тиреология. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 52-58.
5. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy / L. Bartalena [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2021. – Vol. 185, № 4. – P. G43-G67. – doi: 10.1530/EJE-21-0479.
6. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study / L. Wang [et al.] // Horm and Metab Research. – 2016. – Vol. 48, № 9. – P. 559-564. – doi: 10.1055/s-0042-110491.
7. Ventura, M. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment / M. Ventura, M. Melo, F. Carrilho // Int J Endocrinol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1297658. – doi: 10.1155/2017/1297658.
8. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis / P. Okunieff [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 11. – P. 2207-2213. – doi: 10.1200/JCO.2004.09.101.
9. Влияние терапии пентоксифиллином и глюкокортикостероидами на апоптоз и пролиферативную активность мононуклеаров периферической крови у больных с сочетанием болезни Грейвса-Базедова и аутоиммунной / И. Р. Мельник [и др.] // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 97-100.

## References

1. Brovkina AF. Jendokrinnaja oftalmopatija. Moskva: GJeOTAR-MED; 2004. 176 p. (Russian).
2. Dedov II, Melnichenko GA, editors. Jendokrinologija. Moskva: GJeOTAR-Media; 2013. 1064 p. (Russian).
3. Kahaly GJ, Zang S, Ponto KA. Intravenous glucocorticoids for graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):320-332.
4. Vinogradskaja OI, Lipatov DV, Fadeev VV. Bezopasnost razlichnyh rezhimov pul's-terapii metilprednizolonom pri lechenii jendokrinnoj oftal'mopatii. *Klinicheskaja i jeksperimentalnaja tireoidologija* [Clinical and Experimental Thyroidology]. 2013;8(3):52-58. (Russian).
5. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
6. Wang L, Wang B, Chen SR, Hou X, Wang X, Zhao S, Song J, Wang Y. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm and Metab Research.* 2016;48(9):559-564. doi: 10.1055/s-0042-110491.
7. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
8. Okunieff P, Augustine E, Hicks JE, Cornelison TL, Altemus RM, Naydich BG, Ding I, Huser AK, Abraham EH, Smith JJ, Coleman N, Gerber LH. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(11):2207-2213. doi: 10.1200/JCO.2004.09.101.
9. Melnik IR, Danilova LI, Komacheva SM, Goncharova NV, Kirilenko ZhMi. Vlijanie terapii pentoksifillinom i gljukokortikosteroidami na apoptoz i proliferativnuju aktivnost' mononuklearov perifericheskoj krvi u bol'nyh s sochetaniem bolezni Grejvsa-Bazedova i autoimmunnoj. *Medicinskie novosti.* 2011;4:97-100. (Russian).

## RESULTS OF COMPREHENSIVE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MEDIUM SEVERITY ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Zh. M. Krinets<sup>1</sup>, V. L. Krasilnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

*Background.* Pathogenetic therapy of the moderate severity endocrine ophthalmopathy (EOP) is performed by the administration of glucocorticoids (GC), which possess immunosuppressive, anti-inflammatory and anti-edematous effects. Currently, the application of selenium and pentoxifylline medications, as well as treatment with magnetic field over periorbital region are considered as a part of combined therapy for the disease.

*Purpose of the study.* To evaluate the results of combined conservative treatment of patients with moderate severity EOP.

*Material and methods.* The study included 25 patients (50 orbits) with the clinical signs of moderate severity EOP. Depending on the treatment regimen, patients were divided into group A (comparison) and group B (main). Group A (comparison) – 10 patients who received pulse therapy with methylprednisolone. Group B (main) – 15 patients who were prescribed a combination of pulse therapy with methylprednisolone and a new developed treatment regimen additionally: selenium 100 mgq 2 times a day for 6 months, pentoxifylline at a dose of 600 mg 2 times a day for 6 months, a low-frequency pulsed magnetic field generated by the "UniSPOK" apparatus, lasting for 10-20 minutes, up to 8-12 procedures performed daily.



*Methylprednisolone application in the form of intravenous pulse therapy was prescribed collegially by an endocrinologist and an ophthalmologist individually for each patient and in total did not exceed 4.5 g recommended for the present process intensity (on average,  $4.5 \pm 0.5$  g in both groups).*

*Results. The sequence in decreasing of EOP clinical signs in patients receiving combination therapy was revealed: a decrease in tremor, eyelid edema and palpebral fissure width in comparison with the initial parameters were noted already by the 3rd month of treatment, after 6 months these indicators disappeared. Lacrimation in the studied groups was not recorded by the 6th month, which can be explained by the corticosteroids application. A significant reduction in exophthalmos under developed therapy was found after 6 months, while no reduction was observed in the standard treatment group.*

*Conclusions. The method of EOP complex treatment, including pulse therapy with methylprednisolone in combination with selenium, pentoxifylline and magnetotherapy, was effective in the moderate severity of the disease and led to the reduction of the ophthalmopathy severity symptoms. The positive effect of the combined therapy indicates the necessity for a six-month treatment course.*

**Keywords:** endocrine ophthalmopathy, methylprednisolone, selenium, pentoxifylline, magnetotherapy.

**For citation:** Krinets ZhM, Krasilnikova VL. Results of comprehensive conservative treatment of patients with medium severity endocrine ophthalmopathy. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):108-115. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-108-115>.

---

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Кринец Жанна Михайловна / Krinets Zhanna, e-mail: ghannamix@mail.ru

Красильникова Виктория Леонидовна / Krasilnikova Viktorya, e-mail: krasilnikava\_vik@mail.ru

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

---

Поступила / Received: 20.10.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.01.2022