

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»**

На правах рукописи

Коновалов Константин Андреевич

**Совершенствование технологий диагностики и хирургического лечения
пациентов с эндокринной офтальмопатией**

14.01.07 – Глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Давыдов Дмитрий Викторович

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Лежнев Дмитрий Анатольевич

Москва – 2020

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Введение	15
1.2. Этиология и патогенез	16
1.3. Классификация	20
1.4. Современные методы диагностики	24
1.5. Медикаментозное лечение эндокринного экзофтальма	28
1.6. Хирургическое лечение эндокринных офтальмопатий	31
1.6.1. Костная декомпрессия орбиты	31
1.6.2. Осложнения при костной декомпрессии орбиты	37
1.6.3. Внутренняя декомпрессия орбиты	40
1.6.4. Осложнения при выполнении внутренней декомпрессии орбиты	42
1.6.5. Инструменты, используемые для вмешательства на структурах орбиты	43
1.6.6. Методики расчетов объемов орбиты	45
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований in vivo	48
2.1.1. Виды и характеристика инструментария для остеорезекции ...	51
2.1.2. Морфологическое исследование	53
2.2. Результаты экспериментальных исследований	55
2.2.1. Сравнительный анализ работы ультразвукового скальпеля и бормашины	55

2.2.2. Макроскопическая картина механических и ультразвуковых остеорезекций.....	58
2.2.3. Морфологическая характеристика препаратов костных блоков	61
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.	69
3.1. Материалы и методы клинического исследования	69
3.2.1. Методика МСКТ-расчетов и планирования объемов удаляемых тканей орбиты.....	77
3.2.2. Результаты до- и послеоперационного обследования пациентов с помощью МСКТ с учетом планирования объемов удаляемых тканей орбиты	82
3.3. Хирургическая методика декомпрессии орбиты у пациентов с ЭОП с использованием ультразвукового оборудования	87
3.4. Характеристика пациентов с ЭОП в послеоперационном периоде	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
4.1. Обсуждение полученных результатов эксперимента	97
4.2. Обсуждение полученных результатов при использовании ультразвукового инструментария при эндокринной офтальмопатии	98
4.3. Обсуждение полученных результатов при планировании внутренней декомпрессии орбиты	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) проявляется в виде нарастающего или стабильного экзофтальма с нарушением двигательной функции глазного яблока и ретракцией век, компрессией зрительного нерва и как следствие снижением зрения. В 26,3% симптомы ЭОП возникали до появления функциональных нарушений щитовидной железы, в 18,4% — на фоне манифестации тиреотоксикоза, в 55,3% — после развития тиреотоксикоза или в период эутиреоза после медикаментозной коррекции тиреотоксикоза [5].

При отсутствии своевременного лечения это может привести к инвалидизации с полной потерей зрения, а также к обезображиванию лица [126].

Основной метод лечения ЭОП в настоящий момент - медикаментозный с дополнительным применением лучевой терапии и возможными различными хирургическими вмешательствами.

Под медикаментозным лечением ЭОП пациентов подразумевают назначение глюкокортикоидов перорально и/или парентерально и местно в виде ретробульбарных инъекций. При медикаментозном лечении отмечается положительная динамика в 40% случаев [88].

Доказано, что лучевая терапия воздействует на мягкие ткани орбиты с противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Положительная динамика при использовании метода отмечалась у 60-65% больных [15,49,88]. Необходимо отметить, что облучение области орбит малоэффективно при лечении ЭОП в стадии фиброза [15].

При недостаточной эффективности консервативного лечения или появления осложнений на фоне медикаментозной терапии ЭОП, прибегают к хирургическим пособиям, одним из которых является декомпрессия орбиты.

Декомпрессия орбиты классифицируется на внутреннюю и костную. Под внутренней декомпрессией орбиты подразумевают резекцию жировой

клетчатки орбиты из хирургических пространств [2]. Первым данную операцию, выполненную в состоянии эутиреоза через 3-6 мес. после ремиссии описал в 1979 г. Johnson М.Н. [152]. В 1988 г. N. Olivari разработал собственный вариант выполнения внутренней декомпрессии орбиты, при котором орбитальная жировая клетчатка резецируется во всех квадрантах и как результат уменьшение выстояния глазного яблока происходит на 6,3 мм [200]. Уменьшение экзофтальма от 3 до 6 мм происходит при выполнении декомпрессии по методике А.Ф. Бровкиной предложенной в 2004г., которая осуществляется трансконъюнктивальным доступом [10]. В результате выполнения внутренней декомпрессии орбиты снижается внутриорбитальное давление, лизируются внутримышечные перегородки и фиброзированные ткани, в следствие чего уменьшается компрессия на зрительный нерв и повышается острота зрения, а также увеличивается объем движения глазного яблока [100,113].

При костной декомпрессии выполняется резекция стенок орбиты в результате чего содержимое орбиты может пролабировать в дополнительно созданное пространство [2]. А. Chiarelli в 2004 году предложил выполнять внутреннюю декомпрессию орбиты при экзофтальме до 24 мм, а при большей степени экзофтальма использовать метод костной декомпрессии [110].

Костная декомпрессия первоначально выполнена известным швейцарским хирургом Kroenlein в 1889 году по поводу дермоидной кисты орбиты. Доступ в орбиту осуществлялся через латеральную стенку. Однако, Kronlein не оперировал экзофтальм, связанный с ЭОП, но он был первым, кто разработал операцию по резекции стенки орбиты [241].

Впервые костную декомпрессию при ЭОП выполнил в 1890 году J. Dollinger который прооперировал 2 пациентов, чтобы уменьшить экзофтальм при ЭОП, используя метод Кроенлейна. Это была первая успешная декомпрессия орбиты, полученная благодаря тому, что содержимое орбиты выпало в нижневисочную ямку. Из-за шрамов, полученных в результате разреза Кроенлейна, операция не получила широкого распространения. В 1929

году Оскар Хирш сообщил, что резекция дна орбиты уменьшает экзофтальм на 3 мм [241].

В 1931 г. Н.С. Naffziger описал метод удаления верхней стенки орбиты, в результате которого происходило увеличение объема для орбитального содержимого в среднем до 16,1 см³ и снижались послеоперационные осложнения, такие как косоглазие и диплопия [191].

Ряд авторов предлагают резецировать внутреннюю, нижнюю и наружную стенки орбиты, при нарастающей компрессии зрительного нерва, проявляющееся снижением остроты зрения [138, 170, 255], другие предлагают использовать данный метод и в косметических целях [59, 111]. Экзофтальм в таких случаях уменьшается на 5,0-6,5 мм [59, 84, 116, 182, 214].

В 1989 г. С.Р. Leone впервые опубликовал способ при котором резецируется вся латеральная стенка орбиты до большого крыла клиновидной кости и назвал ее методом глубокой латеральной декомпрессии [171]. Теперь данный метод используется при как часть методики сбалансированной декомпрессии (резекция медиальной и латеральной стенки) [2].

В 2002 году М.Д. Abramoff et al. предложили формировать костное окно через наружную этмоидэктомию и нижний свод конъюнктивы во внутренней части нижней стенки от подглазничного нерва до нижнего края слезной кости, резецируя внутреннюю стенку от слезной кости до задней решетчатой артерии. [75].

В литературе описана резекция внутренней стенки орбиты вплоть до передней стенки клиновидного синуса с использованием эндоскопического инструментария и оборудования трансназально. Преимуществом данной техники заключается в визуальном контроле резецируемой вершины орбиты [2]. Используя данную технику, уменьшение экзофтальма отмечается в среднем на 3,9–5,0 мм и улучшается острота зрения на 0,2–0,3 [109, 236].

В 2011 г. Sakamoto et al. опубликовал данные при которых удаляя заднюю стенку верхнечелюстной пазухи одновременно с латеральной, нижней и медиальной стенками орбиты, экзофтальм уменьшается на 10 мм [232].

В 2012 г. Clauser et al. предложил резецировать орбитальный жир при выполнении медиальной декомпрессии эндоназально [114].

Степень разработанности темы

Анализ зарубежных и отечественных публикаций показал, что для выполнения костной декомпрессии при ЭОП в доступной нам литературе очень скудные сведения об используемом инструментарии. В результате, нами проведен анализ медицинского инструментария, используемого при работе на костных структурах орбиты и при другой патологии [7, 43, 45, 51, 65, 67, 70, 81, 86, 143, 145, 250, 256, 260, 265]. В результате изученной литературы, использование различного инструментария при формировании костного окна во время оперативного вмешательства на костных структурах орбиты с минимальной травматизацией требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

Важным этапом обследования пациентов с ЭОП является лучевая диагностика, которая с использованием различных модальностей - ультразвукового исследования [38, 119, 244], компьютерной томографии [259], магнитно-резонансной томографии [133, 244] позволяет определить формы ЭОП, оценить тяжесть состояния и определить степень экзофтальма.

В настоящее время наиболее часто используемым методом для исследования структур орбиты и их объемов при ЭОП является компьютерная томография. С ее помощью и с помощью дополнительных программ постпроцессорной обработки изображений имеется возможность идентификации отдельных мягкотканых структур орбиты и проведение расчета их объемов [150, 143, 194, 205, 243].

В 2009г. А.Ф. Бровкиной и соавт. опубликованы данные КТ-исследований и математических расчетов объема орбитальной клетчатки удаляемой во время декомпрессивных операций с использованием математической формулы, пациентам с ЭОП, но данная методика применима только при одностороннем экзофтальме [12].

Кyuou Но Lee в 2014 году опубликовал данные исследования, в котором проанализировал и сравнил уменьшение экзофтальма с количеством удаляемого орбитального жира при выполнении жировой декомпрессии орбиты при эндокринной офтальмопатии, но в данной работе не учитывались индивидуальные особенности строения орбит пациентов [169].

Таким образом, в литературе описаны различные методики выполнения декомпрессивных операций, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Предоперационное планирование для снижения послеоперационных осложнений и прогнозируемого послеоперационного результата с использованием современного оборудования требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — повышение эффективности хирургического лечения пациентов с экзофтальмом при эндокринной офтальмопатии на основе предоперационного МСКТ-планирования.

Задачи исследования

1. Провести экспериментальные исследования на костных тканях животных с использованием пьезоинструмента для моделирования костной декомпрессии орбиты, направленные на выявление особенностей раневого заживления.
2. На основании выполненных МСКТ-исследований у пациентов с ЭОП разработать методику расчета избыточного объема мягких тканей орбиты.
3. Оценить эффективность проведенных декомпрессионных вмешательств больным с экзофтальмом эндокринной природы в послеоперационном периоде.
4. На основе разработанной методики определения избыточного объема мягких тканей орбиты, предложить алгоритм моделирования послеоперационного положения глазного яблока в передне-заднем направлении при декомпрессионных операциях.

Научная новизна

Впервые выполнен сравнительный гистологический анализ и проанализировано время хирургического вмешательства и доказано, что ультразвуковой скальпель имеет ряд преимуществ перед бормашиной для выполнения костной резекции.

Разработан диагностический алгоритм у пациентов, планируемых на оперативное лечение с ЭОП.

Разработана методика предоперационного расчета объема удаляемой параорбитальной жировой клетчатки при ЭОП при планировании внутренней декомпрессии орбиты.

Разработана методика расчета прогнозирования послеоперационного результата при выполнении внутренней декомпрессии орбиты.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе экспериментального исследования определены преимущества использования ультразвукового оборудования для выполнения оперативных вмешательств на костных структурах орбиты.

Разработанный алгоритм ведения пациентов с липогенной и смешанной формами ЭОП, способствует выбору методики хирургического вмешательства.

При планировании внутренней декомпрессии орбиты пациентам с ЭОП разработана методика предоперационного расчета объема удаляемого параорбитального и ретробульбарного жира и прогнозирования послеоперационного экзофтальма, что снижает риск развития послеоперационных осложнений.

Методология и методы исследования

Работа над диссертационной работой проходила в четыре этапа. На первом этапе изучались отечественные и зарубежные источники литературы,

описывающие этиологию, методы диагностики и лечения ЭОП. На втором этапе было выполнено экспериментальное исследование на кроликах с использованием современного инструментария и анализом гистологических препаратов. Третий этап работы включал в себя хирургическое лечение пациентов с ЭОП и разработку новой методики предоперационного расчета удаляемого параорбитального и ретробульбарного жира при выполнении внутренней декомпрессии орбиты пациентам с ЭОП. На четвертом этапе проводилась обработка полученной информации с применением статистических методов и формулировкой выводов, практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование ультразвукового скальпеля на костных структурах безопасно и менее травматично по сравнению с бормашиной.
2. Использование разработанной методики расчета удаляемой орбитальной жировой клетчатки по данным МСКТ позволяет планировать величину послеоперационного выстояния глазных яблок и снизить риск развития послеоперационной диплопии.
3. Внутренняя декомпрессия орбиты эффективный метод лечения экзофтальма липогенной формы и смешанной формы у пациентов с ЭОП (при экзофтальме до 27 мм). При экзофтальме смешанной формы с выстоянием глазного яблока более 27 мм необходима сочетанная декомпрессия орбиты.
4. На основе разработанной методики определения избыточного объема мягких тканей орбиты предложен алгоритм моделирования послеоперационного положения глазного яблока в передне-заднем направлении при декомпрессионных операциях.

Внедрение основных результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре лучевой диагностики с/ф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедры семейной медицины и внутренних болезней

направление по специальности офтальмология ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)» Минздрава РФ, в практическую работу ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ФГБУ «3-ий Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны.

Степень достоверности и апробация результатов

Данная диссертация является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры реконструктивно-пластической хирургии с курсом офтальмологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН».

Апробация диссертации проведена и рекомендована к защите на заседании кафедры реконструктивно-пластической хирургии с курсом офтальмологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН» при участии кафедр глазных болезней и лучевой диагностики с/ф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Протокол №8 от 05 марта 2020 года).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на VI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи» (Москва, 2018); V Юбилейном Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Москва, 2019); 25 Международный офтальмологический конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2019) 26 Международный офтальмологический конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020)

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами кафедры реконструктивно-пластической хирургии с курсом офтальмологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Тема диссертации утверждена на заседании совета ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол № 1 от 21.01.2020).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, результаты и выводы диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Личный вклад автора

Автором лично проведены обследования 62 пациентов, включенных в исследование, обработка и анализ полученных результатов.

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. План диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научными руководителем, на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования.

Автор принимал непосредственное участие разработке концепции экспериментального исследования, осуществлял сбор материала для исследования, участвовал и самостоятельно проводил экспериментальные исследования *in vivo*. Принимал участие в обследовании, ведении и хирургическом лечении больных с эндокринной офтальмопатией. Освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических и инструментальных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту, подготовил печатные работы к публикации в журналах и сборниках. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных

результатов. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ и 2 статьи в рецензируемых научных журналах из списка Scopus для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Получены 2 патента на изобретения «Способ коррекции экзофтальма и имплантат для увеличения объема орбиты в области сформированного костного дефекта при коррекции экзофтальма» № 2636418 от 16.03.2017 и «Способ определения избыточного объема мягких тканей орбиты при планировании операций коррекции экзофтальма» №2642543 от 15.05.2017

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 главы описания собственных клинических исследований и их результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 45 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 268 библиографических источников, в том числе 73 отечественных и 195 иностранных публикаций.

Благодарности

Приношу глубокую благодарность за научное становление моему научному руководителю, заведующему кафедрой реконструктивно-пластической хирургии с курсом офтальмологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН» д.м.н., профессору Давыдову Д.В., и научному консультанту

заведующему кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России д.м.н., профессору Лежневу Д.А.

Искренне благодарю врача-патологоанатома ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогочева» МЗ РФ Рощина В.Ю. и ветеринарного врача ФГБОУ ВО МГАВМиБ имени К.И. Скрябина Соловьевой О.В. за поддержку и помощь при выполнении работы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – заболевание, ассоциированное с нарушением функции щитовидной железы, проявляющееся патологическими процессами в мягких тканях орбиты, характеризующееся возникновением фокального претибиального отека [13].

Первые сведения об ЭОП упоминается в 12 в. н.э. в трудах персидских врачей, описавших сочетание увеличенной щитовидной железы и экзофтальма; в те времена причиной экзофтальма считали изменения сосудов глаза. Эти работы американский историк Elgood (1934) приводит в своей книге «Медицина Персии» [90, 265]. В 1786г. диффузное увеличение щитовидной железы с экзофтальмом описал Г.Перри [90, 221]. В 1835г. Р. Д. Грейвс присвоил главную роль в развитии заболевания щитовидной железе. В 1840г. немецкий врач Карл Адольф фон Базедов, при тиреотоксикозе отметил триаду симптомов (увеличение щитовидной железы, экзофтальм, тахикардия). Спустя 100 лет в 1941году Hertz выделил изолированную форму инфильтративной офтальмопатии без тиреотоксикоза [18, 221].

В настоящий момент, эффективная оценка степени выраженности клинических симптомов, которая оценивается по баллам, пересмотрена, вследствие невозможности объективной оценки многочисленных вариантов комбинаций симптомов, встречающихся у больных ЭОП. Механизмы, приводящие к увеличению объема орбитальной клетчатки, при ЭОП остаются до сих пор не выясненными до конца. Большинство исследователей признается повышение объема жира в орбите за счет стимуляции липогенеза [19].

Аутоиммунная офтальмопатия (АОП) развивается при аутоиммунном тиреоидите, а также может возникнуть при резком снижении гормонального фона. Характеризуется АОП асептическим воспалением глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки, реже вовлекаются в патологический процесс слезные железы. Клинической особенностью данного заболевания является сильно выраженный ассиметричный экзофтальм с нарушением глазодвигательной функции, который сдавливает зрительный нерв, приводя к его атрофии, и вызывает лагофтальм с исходом кератопатии, а в запущенном случае к трофической язве [72].

1.2. Этиология и патогенез

В настоящее время ученые опираются в основном на две теории патогенеза ЭОП. Первая теория включает в себя одинаковость антигенов тканей орбиты и щитовидной железы когда в результате перекрестного взаимодействия антител и антигенов может развиваться ЭОП. Для данной теории характерно синхронное развитие диффузно-токсического зоба и ЭОП при достижении эутиреоза [139]. При этом с каждым годом расширяется список потенциальных антигенов, которые могут спровоцировать развитие ЭОП. Основным кандидатом является рецептор тиреотропного гормона (рТТГ) и антитела к рТТГ [82, 258]. При этом доказано, что в патогенезе диффузно-токсического зоба рТТГ играет ведущую роль [129, 215, 258]. У больных с диффузно-токсическим зобом при развитии ЭОП мРНК обнаружена в фибробластах, которая кодирует внеклеточную часть рТТГ [22, 169]. В публикациях отмечена локальная мутация, приводящая к структурным изменениям внеклеточного участка рТТГ, в результате замены треонина на пролин. В результате изменения рТТГ на фибробластах возникают условия для перекрестной аутоиммунной агрессии [57, 257]. Однако частота обнаружения антител у пациентов с ЭОП и их роль в патогенезе у различных авторов неоднозначна. Одни из них отмечают снижение высокого титра антител к рТТГ

при назначении тиреостатических препаратов пациентам с ЭОП и диффузотоксическим зобом [57, 76, 175, 248]; прямую взаимосвязь между тяжестью ЭОП и уровнем антител [22], а также для подтверждения их патогенетической значимости прослеживают их взаимосвязь с клиническими проявлениями ЭОП [129]. Профессор В.Г. Лихванцева с соавт. (2011) опубликовали данные, отражающие зависимость прогрессирования ЭОП от повышения уровня антител к рТТГ [61]. Однако, нельзя однозначно утверждать, что эти антитела являются ключевыми, так, например, ЭОП развивается и при аутоиммунном тиреоидите ЭОП, при котором антитела к рТТГ выявляются только в 20-36% случаев [23, 30, 32, 68, 101]. Другим фактом является обнаружение антител к рТТГ в орбитальных тканях здоровых лиц [79, 203].

Также, образующиеся антитела при аутоиммунной патологии щитовидной железы у 50-70% больных имеются к тиреоглобулинам, не фиксирующие комплемент и не оказывающие цитотоксический эффект [97, 131, 133, 150, 225, 227, 238], помимо этого у 50-80% пациентов с болезнью Грейвса определяются антитела к тиреопероксидазе [59, 113, 119], которые фиксируют комплемент и обладают цитотоксичностью. Определяется прямая корреляция с степенью лимфоидной инфильтрации и гистологической картиной щитовидной железы при болезни Грейвса [162, 163, 164, 188, 217, 219]. В работе В.Г. Лихванцевой с соавт. (2011) опубликованы данные о прямой корреляционной связи между тяжестью ЭОП и антителами к тиреопероксидазе, позволяющие сделать вывод, что антитела к тиреопероксидазе повышают уровень аутоиммунного воспаления в орбите [61].

Еще одна теория развития ЭОП предполагает, что это самостоятельное аутоиммунное заболевание, в результате которого собственные аутоантителами и аутоантигенами воздействуют на ретробульбарные ткани [154, 155, 238, 240, 261, 268]. В соответствии, с этой теорией основная роль отводится аномальной экспрессии антигенов комплексом HLA на Т-

лимфоцитах, который отвечает за предрасположенность к аутоиммунной патологии [42]. В данном случае патологического процесса гиперэкспрессия антигенов HLA на Т-лимфоцитах заключается в том, что Т-супрессоры не способны контролировать Т-хелперов [47], которые воспринимают собственные клетки орбиты, как чужеродные и дают соответствующую информацию В-лимфоцитам, стимулируя продукцию антител к ним. Мишенями аутоиммунной атаки становятся ретробульбарная клетчатка и экстраокулярные мышцы глаза [117]. В результате цитотоксических реакций клетки этих структур повреждаются и поглощаются макрофагами. Макрофаги, несущие на своей поверхности Ia-белок, отдают поглощенные антигены Т-хелперам. Макрофаги, перерабатывающие антигены, катализируют медиаторы воспаления и факторы, индуцирующие миграцию фибробластов с последующей пролиферацией [67, 176]. В стартовом механизме иммунного воспаления участвуют Т-лимфоциты, которые вырабатывают цитокины, интерлейкины и факторы роста [176].

Цитокины (Интерлейкин (ИЛ) -2, ИЛ-4 и фактор некроза опухолей альфа (ФНО α)) влияют на различные этапы иммунного ответа: формирование воспалительного ответа, клеточную пролиферацию, антителообразование и синтез белков острой фазы воспаления [107]. Образующиеся в моноцитах, макрофагах, лимфоцитах медиаторы воспаления стимулируют деятельность орбитальных фибробластов к синтезу адгезивных молекул в клетках эндотелия и во внесосудистом пространстве, которые в дальнейшем вызывают иммунное воспаление и повышают проницаемость сосудов, в результате которого возникает отек [176]. В результате, активированные В-лимфоциты вырабатывают аутоантитела. Это объясняет, почему при ЭОП определяются антитела к мембранам экстраокулярных мышц [152], фибробластам и орбитальной жировой клетчатке [268]. Если антитела к мембранам экстраокулярных мышц выявляются далеко не у всех больных, то антитела к РБК считают маркером ЭОП [136]. Заметим, антитела к поверхностным антигенам экстраокулярных мышц присутствуют в сыворотках, негативных

антител к рТТГ [34, 117]. Кроме того, уровень ИЛ-2, ИЛ-4, а также ФНО α и их растворимых рецепторов при болезни Грейвса не зависит от функции щитовидной железы и не дифференцируется при тиреотоксикозе или эутиреозе. Однако, при болезни Грейвса выявлена сильная взаимосвязь ИЛ-2 и ИЛ-4 с гормонами и объемом щитовидной железы, что подтверждает по мнению авторов функциональный взаимодействие данных цитокинов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы [58, 172].

Нарастающая аутоиммунная агрессия по отношению к экстраокулярным мышцам, РБК и других структур орбиты, экспрессирующих аутоантигены, приводит к разрушению клеток посредством апоптоза. Апоптоз индуцирует и формирует запуск протеолитических механизмов ферментов, которые делят ДНК на отдельные участки длиной от 50 до 300 нуклеотидов, разрушая ядра клеток. Далее возникает фагоцитоз и элиминация апоптозных телец (дебриса) макрофагами. Апоптоз необходим для запуска процесса самоуничтожения патологически измененных клеток с дефектными ДНК, ради сохранения макроорганизма. Совместно с апоптозом, начинаются реакции гуморального и клеточного иммунитета. Т-клетки, формируясь в тимусе, разделяются на способные распознавать чужеродные антигены (около 97%) и нет. Способные вступают в апоптоз. Оставшиеся клетки, которые выраженно реагируют на собственные белки, также вступают в апоптоз, который вызывает реакции клеточного иммунитета [144]. Результатом апоптоза является разрушение клетки на апоптозные тельца, которые затем поглощаются макрофагами и в результате образуются, связанные с молекулами гликозаминогликанов II класса, CD4⁺ Т-лимфоцитам. Затем они накапливаются на поверхности дендритных клеток, связывая комплемент и иммуноглобулины, тем самым активируя В-лимфоциты [204]. При апоптозе, в индуцированных местными иммунными реакциями при клеточно-опосредованной или комплементзависимой цитотоксичности, образуется положительная обратная связь, характеризующаяся постоянным проникновением аутоантигена и формированием хронического аутоиммунного воспаления, а также

непрерывной активностью Т-лимфоцитов. В результате, любые изменения, усиливающие апоптоз орбитальных структур, провоцируют гиперэкспрессию аутоантигена [204]. В активации апоптоза основополагающую роль выполняют гормоны щитовидной железы.

1.3. Классификация

В настоящий момент в мире существует несколько видов классификаций ЭОП. Из существующих ныне в зарубежных странах используется классификация NOSPECS, предложенная S.C. Werner в 1969г., усовершенствованная в 1977году, где 0(N) – обозначает отсутствие жалоб, 1(O) – свидетельствует об их наличии, 2(S) – указывает на отек периорбитальных тканей, 3(P) – обозначает наличие экзофтальма, 4(E) – подтверждает вовлечение в патологический процесс ЭОМ, 5(C) – указывает на поражение роговицы, 6(S) – свидетельствует об утрате зрительных функций. Так же с 2 по 6 классы имеются стадии, которые характеризуют клинические проявления от 0 (отсутствие поражения) до С (резко выраженные) [92, 148, 161].

К тяжелым формам по этой классификации относят: класс 2, степень с; класс 3, степень b или с; класс 4, степень b или с; класс 5, все степени; класс 6, степень a. Класс 6, степени b и с рассматриваются как очень тяжелые.

Как видно из классификации в процесс вовлекаются периорбитальные ткани, ЭОМ, зрительный нерв, РБК и роговица. Сведения о вовлечении слезной железы отсутствуют. Классификация Woergén K. отражает мишени, вовлеченные в процесс, буквенными символами (LEMO), используя первую букву обозначения зоны поражения, где: L - изменения век, E - наличие экзофтальма, M - поражение экстраокулярных мышц, O - изменения зрительного нерва [145, 211, 212].

Комитет Американской, Европейской, Азиатской и Латино-Американской ассоциаций эндокринологов-тиреоидологов предложил классификацию, в которой все признаки были систематизированы по классам

с буквенной символикой. Структура предложенной классификации представлена следующим образом: А – веки (максимальное расширение глазной щели, изменение дистанции верхнее веко - лимб, изменение дистанции нижнее веко – лимб), В – роговица (кератит, выявляемый при окрашивании роговицы), С – мышцы глаза (бинокулярное зрение в пределах 30° , признаки, выявляемые при исследовании по Меддоксу или альтернирующим способом, изменение ВГД при взгляде книзу, результаты КТ и МРТ исследований), D – экзофтальм (спонтанные измерения экзофтальмометром Гертеля, с помощью МРТ, КТ исследований), Е – изменения зрительного нерва (нарушение центрального зрения, изменения поля зрения, изменение цветного зрения), F – активность процесса (спонтанные ретробульбарные боли, боли при движении глаз, гиперемия век, отек век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, отек слезного мясца), G – оценка состояния самим пациентом (время появления симптомов, состояние остроты зрения, наличие глазного дискомфорта, появление диплопии).

В странах СНГ для оценки тяжести ЭОП пользуются классификацией В.Г. Баранова (1977), выделяя 3 степени тяжести [4]:

1. Небольшой экзофтальм ($15,9 \pm 0,2$ мм), припухлость век без изменений конъюнктивы и выраженных глазодвигательных нарушений.
2. Умеренный экзофтальм ($17,9 \pm 0,2$ мм), отек и инфильтрация век без изменений конъюнктивы, умеренные глазодвигательные нарушения, диплопия, ощущение песка в глазах, слезоточивость, боли при движении глазных яблок.
3. Выраженный экзофтальм ($22,8 \pm 0,2$ мм), неполное закрытие глазной щели, резкое ограничение подвижности глазных яблок, стойкая выраженная диплопия, изъязвление роговицы, признаки атрофии зрительных нервов.

Во всех выше представленных классификациях отмечается отсутствие данных о состоянии слезной железы и при присутствии отдельных симптомов нет суждения о стадиях развития процесса.

Офтальмологи чаще пользуются классификацией академика А.Ф. Бровкиной (1983), в которой выделяются три формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию [10]. Каждая из этих форм может переходить в последующую.

Тиреотоксический экзофтальм встречается при гиперфункции щитовидной железы. При этом характерны такие клинические симптомы, как ретракция верхнего века, в результате чего, увеличивается ширина глазной щели, на глазных яблоках появляется «стеклянный» блеск, редкое мигание, дрожание век в закрытом состоянии, а также отставание верхнего века при взгляде книзу и появление полосы склеры между лимбом и верхним веком (положительный симптом Грефе). При этом экзофтальм составляет не более 2-3 мм. Подвижность глазного яблока сохраняется в полном объеме. При своевременном лечении данные симптомы нивелируются [2].

Отечный экзофтальм может встречаться как на фоне тиреотоксикоза, так и при эу- и гипотиреоидном состояниях. В стадии компенсации отмечается интермиттирующий птоз верхнего века, умеренный отек периорбитальных тканей, появляется резь, «песок» в глазах, снижается возможность репозиция глазного яблока, экзофтальм увеличивается до 21-24мм, объем движений глазного яблока уменьшается, появляется «белый» хемоз. Роговица и картина глазного дна не меняется. Регистрируется повышение ВГД при взгляде вверх.

При субкомпенсированной стадии отечного экзофтальма характерно нарастание экзофтальма до 25-27мм, ограничение подвижности глаза по двум меридианам, ретракция верхнего века носит постоянный характер, веки смыкаются не полностью, в проекции прикрепления ЭОМ визуализируется расширение и извитость эписклеральных сосудов (симптом «креста»). Чувствительность роговицы снижается или отсутствует, на глазном дне определяется ступенчатость границ диска зрительного нерва, а также расширение и извитость ретинальных вен, внутриглазное давление может повышаться.

В стадию декомпенсации резко усиливается отек периорбитальных тканей, нарастает экзофтальм более 27мм. Возможность репозиции глазного яблока полностью отсутствует, лагофтальм, появляются красный хемоз, офтальмоплегия, развивается кератопатия с возможностью изъязвления. На глазном дне прогрессирует оптическая нейропатия. Отмечаются стойкие дефекты в центральном и периферическом зрении. [10]

Учитывая морфологические изменения в орбитальной клетчатке, выделяют три стадии отечного экзофтальма: стадия клеточной инфильтрации; стадия перехода в фиброз, стадия фиброза. [10]

Для эндокринной миопатии характерна диплопия, вначале приходящая, затем стойкая. Активность процесса не выражена, в связи с, кратковременной стадией клеточной инфильтрацией и стремительным переходом в стадию фиброза. Чаще всего поражаются внутренняя и нижняя прямые мышцы, что обуславливает ограничение подвижности глазного яблока кверху и кнаружи. В результате, больного беспокоит диплопия и принимает вынужденное положение головы с целью ее компенсации. Нарушается конвергенция и бинокулярное зрение, приводя к утрате трудоспособности [19].

Классификация рекомендованная EUGOGO, предложенная группой авторов в 2006 году, показалась нам наиболее удобной в использовании и оценки тяжести состояния пациента и определения показаний для определения тактики ведения больного для офтальмолога, ЭОП подразделяется на три степени:

1. ЭОП, угрожающая потерей зрения. Эта категория пациентов с оптической нейропатией, тяжелым трофическим поражением роговицы с угрозой перфорации, подвывихом глазного яблока, офтальмоплегией при наличии лагофтальма.

2. ЭОП средней или тяжелой степени. У пациентов с этой стадией отмечается от одного и более симптомов: ретракция век от 2мм, экзофтальм от

3мм, стойкая или проходящая диплопия, умеренная или тяжелая степень вовлечения мягких тканей.

3. ЭОП легкой степени. У пациентов этой категории выявляется небольшая ретракция век менее 2мм, экзофтальм менее 3мм, отсутствие или проходящая диплопия, признаки синдрома «сухого глаза», незначительное вовлечение мягких тканей [1, 263].

1.4. Современные методы диагностики

Обследование, лечение, и наблюдение пациентов с ЭОП проводят совместно офтальмологи и эндокринологи. Эндокринолог, анализируя данные лабораторных исследований (ТТГ, свободного Т3 и Т4, уровень АТ к рТТГ), а также результаты УЗИ щитовидной железы, определяет тактику ведения пациента [28, 132]. Офтальмолог при осмотре проверяет остроту зрения, поля зрения, измеряет внутриглазное давление и исследует цветовое зрение. Важно провести осмотр внешнего вида больного, отметить наличие или отсутствие ретракции и смыкания век, репозиции и экскурсии глазного яблока, изменения со стороны конъюнктивы, роговицы, слезного мясца. Пациенту выполняется измерение ширины глазной щели, экзофтальмометрия, определяется чувствительность роговицы; исследуется активность зрачкового рефлекса; фиксируются признаки симптома Белла, оценка состояния глазного дна. Огромную роль в изучении ЭОП играют визуализирующие методы исследования: УЗИ, КТ, МРТ орбит, сцинтиграфия с октреосканом [54, 157]. Для оценки тяжести используются также дополнительные методы: исследование слезопродукции, электрофизиологические методы исследования, флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД), томография сетчатки, ангиография. На основании результатов проведенного обследования эндокринолог и офтальмолог вырабатывают тактику ведения и лечения пациента [52, 55, 92, 121, 141].

УЗИ орбит является доступным, безопасным, практически не имеющим противопоказаний, высокоинформативным методом, без лучевой нагрузки. При помощи УЗИ можно получить информацию о состоянии РБК, экстраокулярных мышцах, зрительного нерва, нарушении кровотока в магистральных сосудах орбиты и глаза. Метод удобен для осмотра пациента в динамике. Однако этот метод не позволяет визуализировать изменения костных стенок орбиты и ее апикальную часть орбиты [54, 142, 260].

МРТ орбит позволяет оценить состояние всей орбиты и ее структур (мягкие ткани, объемную реконструкцию орбиты). Этот метод позволяет дифференцировать отек в экстраокулярных мышцах и РБК, а также не сопровождается воздействием ионизирующей радиации. Недостатки данного метода следующие: высокая стоимость, длительность процедуры (до 45-60 мин), целый ряд абсолютных и относительных противопоказаний (кардиостимуляторы, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга, инсулиновые насосы, нервные стимуляторы, протезы клапанов сердца, кровоостанавливающие клипсы прочей локализации, беременность, клаустрофобия, брекет, зубные протезы и др.), также, крайне скудная информация о костных структурах орбиты. Тем не менее, МРТ при ЭОП может быть использована в диагностике оптической нейропатии, для постановки диагноза и мониторинга лечения [157, 260].

Компьютерная томография (и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), как ее разновидность) – послойное рентгенологическое исследование, основанное на компьютерной реконструкции изображения, получаемого при круговом сканировании объекта узким пучком рентгеновского излучения [191]. При исследовании орбиты данная технология позволяет оценить все стенки глазницы, определить ее размеры на любом участке, изучить глазное яблоко, РБК, зрительный нерв и экстраокулярные мышцы с измерением плотностных характеристик [11, 17, 20, 155, 179, 216].

Ранняя диагностика ЭОП позволяет выявить увеличение размеров нижней прямой мышцы или отека РБК. Второй по частоте и очередности вовлечения в аутоиммунный процесс при ЭОП, присоединяется медиальная прямая мышца, затем внутренняя и косые экстраокулярные мышцы, билатеральная манифестация ЭОП наблюдается примерно у 50-75% [56, 82]. При ЭОП, по сравнению с миозитом или псевдотумором, отмечается увеличение сухожилий экстраокулярных мышц. В результате чего увеличивается калибр и извитость эписклеральных сосудов в зоне прикрепления мышц к склере (симптом «креста») [1].

Экстраокулярная мышца в основном увеличивается в каком-то сегменте. Если утолщение мышц происходит в центральном отделе, развивается так называемый «роговичный вариант» отечного экзофтальма, который сопровождается повышением внутриорбитального давления, развитием красного хемоза, выраженным отеком век, развитием кератоконъюнктивита с последующей перфорацией роговицы и стойкой утратой зрительных функций [17].

Увеличение мышцы в проксимальном отделе приводит к сдавлению зрительного нерва у вершины орбиты – развитию «апикального синдрома» [16, 193].

При ЭОП объем ретробульбарной клетчатки может увеличиваться в 4,5 раза достигая 22мл, а объем экстраокулярных мышц в два раза [1].

Частым признаком ЭОП, встречающимся при МСКТ, является расширенная и контрастированная верхняя глазничная щель связанная с оптической нейропатией [91]. Дополнительным признаком компрессии зрительного нерва является интракраниальный пролапс жировой ткани. Кроме того, на томограммах может отмечаться увеличение диаметра зрительного нерва, что также относится к развитию оптической нейропатии [17, 85, 130].

При прогрессировании ЭОП, при переходе от стадии инфильтрации к стадии фиброза, повышается плотность экстраокулярных мышц и РБК [20].

Этот показатель позволяет верифицировать стадию и активность патологического процесса [11, 21].

Согласно данным КТ-картины, различают:

1. Липогенный вариант ЭОП, характеризующийся увеличением объема орбитальной клетчатки с минимальными изменениями ЭОМ. Клинически этот вариант проявляется нормальной подвижностью глазного яблока, симметричным экзофтальмом и без признаков воспаления в орбите.

2. Миогенный вариант ЭОП, характеризуется несимметричным увеличением ЭОМ при неизменном объеме орбитальной клетчатки. При осмотре пациенты жалуются на двоение, косоглазие, чаще встречается несимметричный экзофтальм.

3. Смешанный вариант ЭОП, при котором сочетаются липогенный и миогенный варианты. [160, 161, 229]

Помимо высокой информативности КТ и МСКТ отвечает требованиям стандартизации, воспроизводимости и достоверности диагностики.

Четкая визуализация костных структур, вершины орбиты, околоносовых пазух, определение площади и объема пораженной зоны, доступность метода и умеренная стоимость делает МСКТ обязательным методом исследования для диагностики и планирования лечения ЭОП, особенно хирургического [1].

Для ранней диагностики нарушения функции зрительного нерва, сетчатки, а также для динамического наблюдения пациентов с ЭОП используются электрофизиологические исследования, а именно регистрации электрических потенциалов. Электрофизиологические методы позволяют выявить функциональные нарушения в зрительном анализаторе задолго до появления офтальмоскопических изменений [52, 64, 206, 210]. О.Г. Пантелеева [54] использовала электроретинографии, различные виды периметрии, изучение контрастной чувствительности для диагностики субклинической стадии оптической нейропатии. При электроретинографии регистрируется электрическая активность сетчатки, провоцируемая световым раздражителем.

Электрическая активность коры головного мозга регистрируются в ответ на световую стимуляцию путем регистрации вызванных корковых потенциалов. Для выявления начальных функциональные изменения в зрительном нерве используется метод определения критической частоты слияния мельканий [64, 121].

Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва позволяет бесконтактно, диагностировать заболевания заднего отдела глаза. С помощью методики определения толщины слоя нервных волокон сетчатки и зрительного нерва диагностируются мельчайшие нарушения в тканях глаза еще на доклинической стадии. Оптическая когерентная томография сетчатки помимо ранней диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва, позволяет проводить сравнительный анализ эффективности проводимого лечения [90, 221].

ФАГД демонстрирует микроциркуляцию глаза (сосуды переднего отдела глаза, хориоидеи и сетчатки) *in vivo*, что позволяет определить различные поражения сетчатки и хориоидеи, которые регистрируются фотографически [90, 221]. Данный метод помогает в дифференциальной диагностике ЭОП с другими заболеваниями органа зрения.

«Золотым стандартом» диагностики для определения стадии ЭОП и вида хирургического лечения является мультиспиральная компьютерная томография, а также стандартное обследование у офтальмолога с определением остроты зрения, внутриглазного давления, определения полей зрения и офтальмоскопии.

1.5. Медикаментозное лечение эндокринного экзофтальма

Лечение пациентов с ЭОП сложное и длительное, основанное на применении медикаментозных, лучевых и хирургических методов.

Данные литературы нам дают разноречивые показатели, Sawood T. et al. (2004) утверждает, что в лечении ЭОП нуждаются 10-35% больных [108], по

мнению Noth D. (2001) у 47% пациентов с ЭОП клинические проявления регрессируют самостоятельно без назначения лечения [195], только в 3-5% случаев требуется интенсивное лечение в результате развития тяжелых форм ЭО [88, 173].

Среди медикаментозных методов лечения основная роль отводится глюкокортикоидам, которые оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоотечное, противофибротическое действие. Их используют, как местно в виде ретробульбарных инъекций, так и системно. Согласно данным Bartalena L. et al., положительная динамика от медикаментозного лечения наблюдается у 60% пациентов [88].

В настоящее время используются водорастворимые глюкокортикоиды (дексаметазон), а также препараты группы бетаметазона («Дипроспан», «Флостерон»), которые содержат компоненты быстрого и пролонгированного действия [17, 48]. Их вводят в качестве парабульбарных инъекций, однако, учитывая первичное поражение при ЭОП орбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц, для достижения максимального противовоспалительного эффекта целесообразно введение препаратов в ретробульбарное пространство. Возможно также применение триамцинолона ацетонид («Кеналог»), но использование данного препарата, может оказывать механическое повреждение патологически измененных клеток орбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц, из-за большего размера кристаллов препарата в сравнении с кристаллами бетаметазона («Дипроспан», «Флостерон») [2, 122].

При системном применении был получен положительный эффект у 63,4% больных при пероральном использовании преднизолона 60-100мг по схеме [98, 178]. К недостаткам введения лекарственных средств пероральным путем относится высокий процент (до 85,4%) побочных явлений [178], а также частые рецидивы заболевания [90].

Пульс-терапия с использованием глюкокортикоидов позволяет избежать многих тяжелых осложнений, побочных эффектов и добиться высоких

результатов, по сравнению с пероральным приемом [74, 98, 112]. В больших дозах глюкокортикоиды подавляют рост лимфоидной и соединительной ткани, тормозят активность фермента гиалуронидазы снижает число тучных клеток, [48]. Состояние ремиссии при использовании пульс-терапии глюкокортикоидами достигается в 73-93,8% случаев при субкомпенсированном отечном экзофтальме и у всех больных с декомпенсированной стадией [15, 71, 144, 184]. Стабилизации патологического процесса удастся добиться в 39-62% случаев [31, 189]. Более стойкий положительный эффект наблюдается если сочетать пульс-терапию и гемосорбцию, при этом длительность ремиссии может превышать 1,5 года [25].

Однако, не у всех больных ЭОП отмечен положительный ответ на глюкокортикоидную терапию. Отмечена закономерность эффективности лечения от степени активности и стадии болезни, например, практически у всех пациентов отмечалась положительная динамика на глюкокортикоидную в стадию клеточной инфильтрации [10]. Однако, у 20-40% пациентов с ЭОП не отмечено положительного эффекта на введение глюкокортикоидов, соответственно препараты должны назначаться исключительно при кратковременной продолжительности заболевания и высокой активности процесса [14, 90].

В 2017 году Smith T.J. et al. опубликовал данные эффективного лечения ЭОП при помощи внутривенного введения лекарственного препарата тепротумумаб, который ингибирует инсулиноподобный фактор роста. Лечение препаратом тепротумумаб уменьшало экзофтальм от 2 мм и более [240]. В январе 2020 управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США одобрило препарат тепротумумаб для лечения ЭОП [217].

Лучевая терапия орбит осуществляется с использованием телегамматерапии продолжительностью 10 фракций с суммарной дозой 20 Гр [19, 95, 110, 172]. Для более длительного эффекта наружного облучения орбит

по завершению курса лучевой терапии Kortvelesy J.S. et al. рекомендуют назначать до 4-6 недель лечение глюкокортикоидами [167]. Тенденция к регрессу симптомов заболевания после курса облучения отмечается у 60-65% больных, возможно, это зависит от стадии ЭОП [10, 49, 90]. Наиболее эффективна лучевая терапия в стадии клеточной инфильтрации, до начала стадии фиброза. Данный период при отечном экзофтальме составляет до 16 месяцев, при эндокринной миопатии в среднем 4-5 месяцев [14]. Соответственно, использование лучевой терапии необходимо проводить в течении 12-18 месяцев от начала заболевания [15]. Проведено исследование применения моно-пульс-терапии в сравнении с комбинированным лечением лучевой терапии совместно с пульс-терапией, в результате которого, значимых различий в результатах лечения не получено [199].

При отсутствии положительного эффекта от терапевтического лечения – используют хирургические методики.

1.6. Хирургическое лечение эндокринных офтальмопатий

Для хирургического лечения ЭОП применяют декомпрессию орбиты. В настоящее время декомпрессии делятся на костную и внутреннюю. Однако, в настоящий момент, нет единой точки зрения о критериях необходимости проведения декомпрессии орбиты у того или иного пациента [264]. В 37% случаев операции по декомпрессии орбиты выполнялись с косметической целью [249]. Выполнялась данная операция при условии ремиссии экзофтальма не менее 6 месяцев [113]. Chiarelli A. (2004) рекомендует выполнять внутреннюю декомпрессию орбиты при экзофтальме до 24 мм, соответственно, при экзофтальме более 24 мм необходимо выполнять костную декомпрессию [110].

1.6.1. Костная декомпрессия орбиты

Костная декомпрессия заключается в удалении костной одной или нескольких стенок орбиты, в результате чего создается дополнительное пространство для патологически увеличенного содержимого орбиты [2].

Костная декомпрессия впервые была выполнена известным швейцарским хирургом Kroenlein в 1889 году по поводу дермоидной кисты орбиты. Доступ в орбиту осуществлялся через латеральную стенку. Однако, Kroenlein не оперировал экзофтальм, связанный с ЭОП, но он был первым, кто разработал операцию по резекции стенки орбиты [241].

Впервые костную декомпрессию при ЭОП выполнил в 1890 году J. Dollinger который прооперировал 2 пациентов, чтобы уменьшить экзофтальм при ЭОП, используя метод Кроенлейна. Это была первая успешная декомпрессия орбиты, полученная благодаря тому, что содержимое орбиты выпало в нижневисочную ямку. Из-за шрамов, полученных в результате разреза Кроенлейна, операция не получила широкого распространения. В 1929 году Оскар Хирш сообщил, что резекция дна орбиты уменьшает экзофтальм на 3 мм [241].

Наибольшее распространение получила нижнемедиальная декомпрессия орбиты. В результате данной операции удаляется внутренняя стенка орбиты через наружную этмоидэктомию, нижняя стенка резецируется через разрез, выполненный по нижнему краю орбиты или по нижнему своду конъюнктивы выполнив наружную кантотомию. Реже используется доступ через гайморову пазуху. В литературе предложена методика декомпрессии орбиты путем рефлюкс-перелома нижней стенки, образованного в результате прямого давящего воздействия на глазное яблоко [2, 80].

Использование коронарного доступа позволяет осуществить доступ к трем стенкам. Для этого выполняют разрез кожи от одного уха до другого через волосистую часть головы отступая 1 см от границы роста волос. Разрезав надкостницу, откидывают подапоневротический лоскут до орбитального края и отделяют периорбиту во всех квадрантах. Получив необходимый доступ,

резецируют латеральную стенку орбиты, решетчатую кость и медиальную половину нижней орбитальной стенки [124, 207].

Нижняя стенка резецируется одновременно с медиальной стенкой, выделив инфраорбитальный канал, и резецировав часть стенки расположенной латеральнее него. Подглазничный сосудисто-нервный пучок, повисает над верхней стенкой верхнечелюстной пазухи [182]. Abramoff M.D. et al. описывает методику декомпрессии при удалении остеофрагмента от нижнего края слезной кости до подглазничного нерва во внутренней части нижней стенки. Внутреннюю стенку удаляют от слезной кости до задней решетчатой артерии [75]. При этом, важно отметить, что при выполнении нижнемедиальной декомпрессии необходимо сохранить подпорку между решетчатым и верхнечелюстным синусом, для снижения риска развития послеоперационной диплопии и предотвращения уменьшения объема движений глазного яблока. При костной декомпрессии орбиты обязательно иссечение надкостницы в зоне остеотомического отверстия, чтобы мягкие ткани могли пролабировать в дополнительно образованное пространство [75, 202, 235, 254].

Доступ к наружной стенке осуществляется через разрез, по методике костной орбитотомии по Кренлейну-Берке. Наружную стенку удаляют одновременно с блоком орбитальной части большого крыла клиновидной кости, выделив небольшой фрагмент твердой мозговой оболочки в зоне средней черепной ямки [182].

Naffziger H.C. в 1931 году описал удаление верхней стенки, при этом объем сформированного дополнительного пространства составляет 16,1 см³, выстояние глазного яблока уменьшилось на 6 мм, острота зрения повышается от 0,2 до 0,7 [191].

Для резекции верхней стенки используется птериональный доступ (зона сочленения лобной, височной и теменной костей, а также большого крыла клиновидной кости). Данный доступ позволяет одномоментно резецировать и латеральную стенку и выполнить декомпрессию в зоне верхней глазничной

щели. Авторы считают, что данная методика минимизирует риски развития таких послеоперационных осложнений, как диплопия и косоглазие [165, 233].

В том случае, когда, выполнив декомпрессию орбиты резецировав нижнюю и медиальную стенки сохраняются явления компрессии на зрительный нерв, предлагают удалять верхнюю стенку орбиты [125]. Но учитывая высокий риск внутримозговых кровотечений, возможность травматизации головного мозга и развитие менингита, в настоящее время методика резекции верхней стенки орбиты практически не используется.

В литературе также представлена методика не полного удаления орбитальных стенок, а в локально в зоне верхненааружного отдела выполнить истончение стенки на глубину до 20 мм, не нарушая конфигурацию орбиты. Возможно использование данной методик одномоментно с внутренней декомпрессией орбиты [24]. Данная методика интересна тем, что в результате ее использования не нарушается архитектоника орбиты и ее содержимого, при этом объем орбиты увеличивается.

При декомпрессии орбиты трансантральным доступом выстояние глазного яблока уменьшается на 4,4-5 мм, уменьшаются признаки оптической нейропатии, повышается острота зрения [108, 238]. Необходимо отметить, что явления оптической нейропатии уменьшались при удалении только медиальной стенки [196, 212].

Диплопия – часто встречающееся осложнение, возникающее даже после резекции одной стенки орбиты. В результате стали появляться комбинированные методики, при которых удаляли две и более стенок.

В литературе описывают методику удаления трех стенок орбиты (внутренней, нижней и наружной) применяемую не только при прогрессирующей оптической нейропатии [135, 168, 182, 253], но в некоторых случаях используемую и с косметической целью [59, 111], при этом выстояние глазного яблока уменьшается, в среднем, на 5,0-6,5 мм [59, 84, 116, 182, 214]. Удаление нижней, внутренней и верхней стенок орбиты, уменьшает выстояние глазного яблока на 3,2-3,9 мм по данным Grenzebach U.H. et al. (2003) [141].

При этом виде вмешательства имеется риск ранения лобной доли головного мозга, внутричерепного кровоизлияния, менингита и послеоперационной ликвореи [10].

В 1989 г. Leone C.R. впервые предложил метод глубокой латеральной декомпрессии [171]. В настоящее время он используется как часть комбинированной латеральной и медиальной декомпрессии орбиты (так называемая сбалансированная декомпрессия). При этом резецируется вся латеральная стенка орбиты до большого крыла клиновидной кости. При этом, некоторые авторы рекомендуют удалять костный край орбиты, поскольку он может препятствовать нормальному обзору глубоких латеральных отделов орбиты и хирург рискует пропустить интраоперационную ликворею [156]. В тех случаях, когда вмешательство ограничивают удалением лишь одной орбитальной стенки, дополнительно производится также резекция орбитального жира из нижнелатерального отдела орбиты, чтобы достичь большего регресса экзофтальма. Однако удаление костного края орбиты уже само по себе может вызвать стойкий косметический дефект, что, безусловно, является недостатком этой методики [163].

Методы латеральной и медиальной костной декомпрессии достаточно широко используется в офтальмологической практике. Например, в исследовании Choe et al. (2011г.) проводилась сравнительная характеристика эффективности этих двух видов декомпрессии орбиты у пациентов с компрессивной нейропатией зрительного нерва [111]. Результаты исследования продемонстрировали достоверно лучшую эффективность латеральной декомпрессии в плане регресса экзофтальма (6,3 мм) по сравнению с медиальной (3,1 мм, $p < 0,0001$) [137, 152, 168, 219, 251]. Зрение улучшилось у всех пациентов, независимо от того, какая стенка орбиты удалялась [171].

При резекции внутренней и нижней стенок уменьшение экзофтальма составляет 3,3-4,3 мм [59, 182, 221, 235, 249], но усиливается ретракция верхнего века [198].

Ряд исследователей выполняют костную декомпрессию медиальной стенки орбиты трансназальным доступом, с использованием эндоскопического инструментария. Медиальная стенка резецируется вплоть до передней стенки клиновидного синуса, также данным доступом дополнительно возможно резецировать нижнюю стенку (внутреннего и заднего отделов) орбиты. Данная методика позволяет обеспечить хорошую визуализацию вершины орбиты во время операции, в следствие чего снизить риск развития интраоперационных кровотечений и повреждения зрительного нерва [2, 38].

Эндоназальную резекцию медиальной стенки начинают с ее центральной части, затем смещаются кзади к вершине орбиты, далее расширяются кверху к решетчатой пластинке, потом книзу к верхнечелюстной кости, в итоге выполняют резекцию вокруг крючковидного отростка. Удалив костные отломки, на периорбите выполняют несколько горизонтальных разрезов, надавливая на глазное яблоко, чтобы орбитальная клетчатка пролабировала в решетчатую пазуху. При этом, очень важно сохранить костный мостик между внутренней и нижней стенками для профилактики гипотальма и развитие вертикальной диплопии [235, 247].

В результате применения данной методики выстояние глазного яблока уменьшается на 3,9-5,0 мм, регрессируют явления оптической нейропатии и как следствие повышается острота зрения на 20-30% [2, 102, 104, 109, 161, 180, 184, 186, 222, 235, 247]. В после операционном периоде выстояние глазного яблока может меняться в течение года и минимальных значений достигает к 6-12 месяцу [254].

Необходимо отметить, что после выполнения декомпрессии орбиты, помимо регресса явлений оптической нейропатии и уменьшения выстояния глазного яблока, также исчезают и признаки офтальмогипертензии при ЭОП. Операция нормализует внутриглазное давление в результате снижения давления в эписклеральных венах [78, 159]. В литературе имеются о снижении внутриглазного давления после декомпрессии орбиты на 4,4-5,6 мм рт. ст. [120,

197] Известно, что у пациентов с ЭОП при взгляде кверху отмечается подъем внутриглазного давления. Danesh-Meyer H.V. et al. (2001) представил результаты снижения офтальмотонуса в результате декомпрессии орбиты при взгляде кверху внутриглазное давление снижается больше (с 27,9 мм рт. ст. до 20,1 мм рт. ст.), чем при взгляде прямо (с 21,6 мм рт. ст. до 17,5 мм рт. ст.) [119].

Ben Simon G.J. et al. (2004) опубликовали данные комбинированной операции по поводу устранения ретракции верхнего века, путем рецессии мышцы Мюллера и резекцию латеральной стенки орбиты. В результате данной операции положительный косметический эффект был достигнут в 66% случаев [93]. В итоге, операции на веках рекомендуется выполнять в неактивной стадии ЭОП, когда патологический процесс в мышце Мюллера отсутствует. Также, описаны случаи регрессирования ретракции верхнего века при уменьшении выстояния глазного яблока, в результате чего выполнять пластическую операцию на веке нет необходимости [2].

Таким образом, при выполнении костной декомпрессии возможно эвакуировать из орбиты до 5-7 мл орбитальной клетчатки [100, 113, 128, 198, 252], максимально до 12 мл [78], при этом выстояние глазного яблока уменьшается на 3-6 мм, острота зрения улучшается на 0,4-0,5 [15, 29, 78, 100, 113, 134, 198].

1.6.2. Осложнения при костной декомпрессии орбиты

Диплопия является самым частым осложнением костной декомпрессии орбиты. Но данные литературы демонстрируют достаточно широкий коридор частоты возникновения. Можно предположить, что данные возникновения диплопии зависят от методики выполнения декомпрессии орбиты. Так, при резекции трех стенок, двоение возникает у 3,2-19% больных [116, 159, 207, 208, 230], а у 21% пациентов двоение регрессирует имевшееся до операции [84]. При удалении двух стенок орбиты двоение встречается в 10% случаев [139], из других источников, при декомпрессии нижней и внутренней стенок у 51-61% больных [195, 234, 249]. А при сбалансированной костной

декомпрессии некоторые авторы отмечают уменьшение, вплоть до полного регресса двоения [105, 255]. При резекции наружной стенки по данным Goldberg R.A. (2000) двоение развивается только в 7% случаев, по сравнению со сбалансированной декомпрессией в 33%, а у пациентов с дооперационным косоглазием в 60% угол отклонения глаза уменьшается после удаления медиальной стенки [138].

При интраназальной декомпрессии орбиты, по данным литературы, двоение появляется у 18-22% пациентов, а дооперационная диплопия частично регрессирует [223]. При этом Metson R. et al. (2002) отмечают, что после применения данной методики 63% пациента нуждались в операциях на глазодвигательных мышцах. А для профилактики послеоперационного двоения автор рекомендует укладывать на внутреннюю прямую мышцу лоскут периорбитальной фасции [181]. Другие авторы рекомендуют, для снижения риска развития послеоперационной диплопии выполнять резекцию латеральной стенки трансконъюнктивальным доступом, сохранять перегородки надкостницы и орбитальной клетчатки, а также одномоментно выполнять резекцию стенок орбиты с рецессией внутренней прямой мышцы [180, 186, 209].

Описаны в литературе и другие осложнения после костной декомпрессии орбиты такие как гипoftальм с ограничением объема движений [102, 226, 244], синуситы [106, 165, 222], невропатия передней ветви лицевого нерва [163, 168], повышенная чувствительность подглазничной области [182, 244], заворот или выворот век, стеноз слезоотводящих путей [244].

Резкое и сильное компрессия глазодвигательных мышц может спровоцировать окуло-кардиальный рефлекс который приведет к нарушению ритма сердца – брадикардии [246].

Во время костной декомпрессии внутриглазное давление может меняться скачкообразно, а резекция большого фрагмента кости может привести к резкому снижению сначала внутриорбитального, а как следствие и внутриглазному давлению, что в результате обуславливает появление на

глазном дне эпиретинальных кровоизлияний и описывается как постдекомпрессионная ретинопатия [91].

Протрузия твердой мозговой оболочки и церебрального ангиоспазма, возникающие в результате резекции стенок орбиты, могут способствовать развитию ишемии и инфаркту головного мозга [112]. Резекция верхней стенки орбиты может способствовать развитию таких тяжелых осложнений как внутримозговые кровоизлияния, менингит, травматизация лобной доли головного мозга в результате чего данный метод применяется крайне редко [2].

В результате резекции костных стенок орбиты возможно развитие того осложнения, как энтофтальма, связанного с нарушением функции вентиляции в гайморовой пазухе, уменьшением ее объема, скоплением жидкости и падением давления в пазухе ниже атмосферного [226]. Опубликованы случаи образования абсцесса гайморовой пазухи спустя 3 месяца после хирургического вмешательства [182], а также абсцесса совместно с целлюлитом орбиты спустя 2 года после интраназальной декомпрессии [220]. Скорее всего, данный процесс образуется вторично в результате инфекционного воспаления во фронтальной пазухе и окклюзии его отверстия орбитальным жиром или рубцовой тканью. В литературе имеются также данные развития менингита и транссудации цереброспинальной жидкости при резекции клиновидной кости [139, 232, 235]. Травматизация самого глазного яблока, возможна в результате хирургического вмешательства с повреждением оболочек глаза, как это произошло у больного сифилитическим склеритом [178].

После выполнения оперативного вмешательства в стадию декомпенсации ЭОП из-за продолжающегося утолщения ЭОМ, которые способствует нарастанию признаков оптической нейропатии, необходимо выполнять повторные операции, подбирать системную терапию и облучение орбиты [259].

В литературе опубликован клинический случай пациента с ЭОП, которому выполнена декомпрессия орбиты с резекцией трех стенок, в

результате чего у пациента через 8 лет развился окулярный ишемического синдрома. При МСКТ-исследовании отмечалось диффузное увеличение ЭОМ, МРТ в ангиорежиме выявило в правой глазничной артерии полное нарушение кровотока [237].

В итоге, костная декомпрессия позволяет уменьшать выстояние глазного яблока в передне-заднем направлении, тем самым сохранять зрительные функции и способствовать регрессированию оптической нейропатии. Однако, данный метод нарушает анатомо-топографическое строение орбиты и приводит к тяжелым интра- и послеоперационным осложнениям. Поэтому данный метод не может применяться широко и во всех случаях, а использоваться только как метод безальтернативного лечения.

1.6.3. Внутренняя декомпрессия орбиты

Под внутренней декомпрессией орбиты подразумевают удаление жировой клетчатки из хирургических пространств орбиты. Данная технология считается более щадящей, в сравнении с костной декомпрессией. И первым, кто опубликовал данные о новой методике 1979 г. был Johnson M.H. [152]. Внутреннюю декомпрессию рекомендуют выполнять в условиях эутиреоза, в стадии ремиссии не менее 3-6 месяцев [17, 78, 201].

Различные ученые дифференцируют жировую ткань в орбите, так Gola R. (1995) делил анатомически на желтую жировую ткань и орбитальную клетчатку [137]; Olivari N. (2001) разграничивал жировую ткань орбиты на более плотную с фиброзными перегородками локализованную в наружном хирургическом пространстве, и мягкую клетчатку, с отсутствием фиброзной ткани, находящуюся во внутреннем хирургическом пространстве [200]. Больше всего орбитальной клетчатки находится в нижне-наружном квадранте (около 45%), в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем лоцируется около 20% и 15% в верхне-наружном отделе орбиты [201].

В 1988 г Olivari N. (1991) опубликовал данные выполнения внутренней декомпрессии по собственной методике, при этом во время операции можно

было удалить от 2 до 12 мл орбитального жира. При этом экзофтальм уменьшался в среднем на 6.3 мм. Также были опубликованы данные по поводу выполнения одномоментной операции по поводу ретракции века, при которой выполнялась рецессия мышцы Мюллера с пластикой фасцией височной мышцы [200, 201, 202].

В отличие от методики Olivari N., группа ученых во главе с Trokel S (1993) выполняют наружный доступ к орбите через внутренний отдел верхнего века и эвакуируют орбитальный жир из верхне-внутреннего (до 2мл) и нижне-наружного (от 3 до 6 мл) хирургических пространств. В результате vystояние глазного яблока смещается в орбиту в среднем на 1,8 мм (0-6,0 мм) [252].

А.Ф. Бровкиной (2004) предложена методика трансконъюнктивальной внутренней декомпрессии орбиты. Доступ к орбитальной клетчатке формируется через разрез конъюнктивы в 3 мм от нижнего конъюнктивального свода. Постепенно эвакуируют клетчатку из наружного и внутреннего хирургических пространств, при этом необходимо отделять экстраокулярные мышцы от жировой ткани до самой вершины орбиты. При этом из переднего отдела наружного хирургического пространства эвакуируют в среднем 3 мл жировой клетчатки, из внутреннего около 2-2,5 мл, во внутреннем хирургическом пространстве удается собрать около 0,5-0,7 мл орбитальной клетчатки. В послеоперационном периоде накладывают асептическую компрессионную повязку. По рекомендациям автора на парной орбите операция выполняется через неделю после первой операции [17].

Опубликованы работы в которых описывается комбинированная операция внутренней декомпрессии орбиты и рецессии апоневроза леватора верхнего века и наращивание хряща верхнего века за счет пересадки хряща ушной раковины для пролонгации комплекса леватор-мышца Мюллера [78, 128, 251].

Доказано, что, выполнив внутреннюю декомпрессию орбиты, при этом удалив 4-6 мл жировой клетчатки из полости орбиты приводит к декомпрессии

орбитального участка зрительного нерва. В результате чего повышается острота зрения и уменьшаются явления оптической нейропатии. [161].

В результате внутренней декомпрессии орбиты снижается внутриорбитальное давление, лизируются фиброзно-мышечные перегородки и ткани, и как следствие увеличивается объем движения глазного яблока [100, 113, 251].

1.6.4. Осложнения при выполнении внутренней декомпрессии орбиты

Развитие послеоперационной диплопии после выполнения внутренней декомпрессии орбиты встречается, но в основном это временное явление и исчезает в течение от 1-го до 3-х месяцев. [128, 200]. Но Adenis J.P. et al. (2003) опубликовали данные, что диплопия в послеоперационном периоде встречается в 32% случаев как после внутренней декомпрессии орбиты, так и после выполнения костной [77]. В целом, частота возникновения интра- и послеоперационных осложнений при внутренней декомпрессии орбиты возникают значительно реже, чем при костной декомпрессии. В литературных источниках представлены случаи интраоперационного повреждения верхнеглазничного нерва [200], нарушение функции нижней косой мышцы [252], опущение верхнего века и снижение чувствительности области лба, обусловленного нарушением техники операции [100].

Анализ данных литературных источников по проблеме хирургических методов лечения ЭОП показал, что внутренняя декомпрессия орбиты - менее травматичный метод, при котором реже встречаются необратимые осложнения. Внутренняя декомпрессия оказалась более эффективной при липидной и смешанной формах ЭОП. В свою очередь костная декомпрессия орбиты показала большую эффективность при мышечной форме ЭОП, и в зависимости от количества резецируемых орбитальных стенок позволила устранить большую степень экзофтальма. Кроме того, костная декомпрессия может быть выполнена вторым этапом при недостаточной эффективности внутренней. Однако, остается нерешенным вопрос в каком случае и в каком

объеме использовать различные методики декомпрессии орбиты; каким образом уменьшить степень травматизма при выполнении костной декомпрессии и снизить риск операционный и послеоперационных осложнений [2].

1.6.5. Инструменты, используемые для вмешательства на структурах орбиты

Для хирургии на костных структурах орбиты в литературе представлены следующие инструменты: долото [143, 250, 260], трепаны [81], бор [65, 70], дрель [265], электрическая фреза и механическая [43, 44, 51].

Наиболее доступным и бюджетным методом считается использование молотка и долота. Но данный метод достаточно травматичен для близлежащих тканей и болезненен для пациента, а также ряд авторов отмечают возможность возникновения отслойки сетчатки при близорукости и афакии [33, 35].

Очень трудоемкий и длительный процесс при формировании «костного окна» при помощи бора или костного выкусывателя пистолетного типа по Керрисону, в результате их применения также формируется неровный костный край [46].

Более современный метод – использование микрошейверного инструментария, который позволяет резецировать стенку орбиты эндоназально с минимальной травмой и в полном объёме, аккуратно, быстро и точно под визуальным контролем [40, 53, 66, 69].

При помощи фрезы формируется практически ровная поверхность, с минимальными признаками первичного ожогового некроза взаимодействующих слоев костной ткани и дистанционной травматизации сосудов [44]. По сравнению с долотом или ультразвуковой пилой, использование фрезы меньше травмирует окружающие ткани и саму кость, что было подтверждено гистологическим исследованием [63].

При анализе экспериментальных и клинических результатов установлено, что работа механической фрезой сопровождалась высокой

эффективностью вмешательств в отдаленных сроках наблюдения (83-88% положительных результатов) [174, 187]. Однако, регистрировались данные о сильном нагревании костного края при формировании отверстия при работе электродрелью в результате трения в процессе операции [46].

Использование низкочастотных ультразвуковых инструментов позволяет формировать необходимого размера и формы костные отверстия, край которого при этом получается ровный и гладкий даже при работе на «флотирующих» участках при травмах лицевого скелета, при этом авторы отмечают малую травматичность и удобство применения, возможность одновременного устранения синехий и рубцовой ткани [39, 44, 62].

К недостаткам данной методики относится нагрев наконечника инструмента до 140° при длительной непрерывной работе, которое может привести к обугливанию края кости в месте разреза и в последующем замедлить процесс заживления. Поэтому в процессе использования данных инструментов необходимо каждые 20-30 секунд работы охлаждать наконечник инструмента в стерильном физиологическом растворе, что требует дополнительного времени [6]. Сравнительное исследование показало, что после использования ультразвукового инструментария в раннем послеоперационном периоде чаще возникает кровотечение по сравнению с использованием с радиоволнового и гольмиевого-лазерного воздействия [26, 260].

По данным Боброва Д.А. и Козлова В.С. (2005) использование различных инструментов при механическом повреждении кости и мягких тканей вызывает образование фибрина, выраженному воспалению в послеоперационном периоде и как результат формирование грануляционной и рубцовой ткани [7].

В 2004 году Т. Vercellotti описал новую методику остеотомии с использованием ультразвукового хирургического аппарата. Указывая, что этот метод был разработан в ответ на необходимость достижения значительной

точности и безопасности при костной хирургии по сравнению с ручными и моторизированными инструментами [256].

Heinemann F. et al. (2012) отметила повышение температуры при работе ультразвуковым ножом по сравнению с бормашиной и пьезоэлектрическим аппаратом, но ни один из приборов при гистологическом исследовании костной матрицы, прилегающей к краю раны, не нарушил структуру остеоцитов [146].

В 2016 году Stacchi C. et al. опубликовали исследование, в котором провели микроморфометрический анализ костных блоков, собранных с помощью восьми различных ультразвуковых и звуковых устройств для костной хирургии. В результате исследования был сделан вывод, что ни одно ультразвуковое и звуковое устройство не сочетало в себе все лучшие функции сохранения скорости, точности и сохранения микроархитектуры. [245]

Для хирургических вмешательств на стенках орбиты C.N. Czyz et al. (2017) предлагают использовать аппарат Piezosurgery – современное высокотехнологичное многофункциональное устройство, использующее пьезоэлектрический эффект для генерирования ультразвуковых колебаний при операциях на костной ткани с минимальным риском пореза и повреждения мягких тканей [118].

Таким образом, методики дозированного и контролируемого удаления костной ткани с минимальной травматизацией окружающих тканей с использованием инструментария для формирования костного окна, требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

1.6.6. Методики расчетов объемов орбиты

Изучение структур и размеров орбиты очень трудоемкий и сложный процесс, для которого используются различные методы расчетов [42, 50].

Для изучения структур орбит при ЭОП с целью определения формы, оценки тяжести состояния и определения экзофтальма используют различные технологии лучевой диагностики: ультразвуковое исследование [38, 119, 244],

компьютерную томографию [259], магнитно-резонансную томографию [133, 244].

С помощью УЗИ Yamamoto K. et al. в 1977 г. пытался измерять структуры мягких тканей орбиты, но результаты были неточными и оценивать их в динамике было затруднительно [267].

В 2006 г. Ward R. Bijlsma проводил радиологическое измерение экстраокулярных мышц при офтальмопатии Грейвса, но данный метод подходит только для исследовательских целей, так как требует много времени и сложности измерений [96].

В настоящее время наиболее часто используемым методом для исследования структур орбиты и их объемов при ЭОП является компьютерная томография, которая позволяет выделять отдельные мягкотканые структуры орбиты и производить расчет их объемов [150, 153, 194, 205, 243].

В литературе описаны различные подходы к планированию проведения декомпрессионных операций с использованием диагностического оборудования. Так в 2009 г. А. Ф. Бровкина с соавторами опубликовала формулу расчета избыточного объема орбитальной клетчатки, удаляемой при декомпрессионных операциях при ЭОП с использованием КТ-исследований и компьютерных программ для обработки и расчета данных [12]. Однако, авторы используют данную формулу только при одностороннем экзофтальме, при этом сама формула очень трудоемка, авторы рекомендуют использовать специальную компьютерную программу.

В 2013 году Comerсі M. разработал полуавтоматический метод для измерения объема параорбитального жира и глазодвигательных мышц основываясь на данных МРТ путем ручного выделения отдельных мягкотканых сегментов орбиты и использование компьютерной программы для расчета их объемов. Данная методика требует использования дополнительного оборудования и достаточного времени, при этом с ее помощью не удастся определить конкретный объем орбитального жира, который необходимо удалить в процессе операции [116]. Использование МРТ

для расчета объема орбитального жира провел Comerci M. в 2013 году, но МРТ является более дорогим и сложным методом исследования и имеет ряд противопоказаний

Kyou Ho Lee в 2014 году опубликовал работу, в которой проанализировал корреляцию уменьшения экзофтальма с количеством удаляемого орбитального жира при выполнении жировой декомпрессии орбиты при ЭОП, но в данной работе не учитывались индивидуальные особенности строения орбит пациентов [169].

В 2013 году О.Ю. Яценко опубликовал данные расчетов объемов костной орбиты, экстраокулярных мышц и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии при помощи компьютерной программы [73].

В 2017 году Cai Q.Y. с соавторами разработали быстрый метод расчета орбитального жира при эндокринной офтальмопатии с помощью МРТ, но данная методика не применима при планировании результатов операции, так как авторами не выявлена зависимость степени экзофтальма от объема орбитального жира [106].

В 2018 году Shen J. с соавторами опубликовали данные расчета объема мягких тканей с помощью компьютерной программы на основании данных МРТ с применением 3-D реконструкций. Однако для планирования результата операции эти данные не используются [236].

Таким образом, в доступной литературе крайне мало данных о достоверных и нетрудоемких методиках планирования декомпрессивных операций при ЭОП. Решение данного вопроса несомненно могло бы снизить количество интра- и послеоперационных осложнений и привести к наиболее ожидаемому послеоперационному результату. Следовательно, применительно к клинической практике, остается актуальным вопрос методики предоперационных расчетов избыточного объема мягких тканей, который требуется убрать во время операции для коррекции экзофтальма, а также которая учитывала бы индивидуальные особенности строения орбит пациента и могла быть использована при коррекции двустороннего экзофтальма.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Одним из основных этапов работы явились результаты экспериментальных исследований, проводимых в условиях инновационного ветеринарного центра ФГБОУ ВО Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени – МВА имени К.И. Скрябина.

2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований *in vivo*

При экспериментальном исследовании *in vivo* выполнили 12 оперативных вмешательств на 6 кроликах породы «Шиншилла» массой от 3,0 до 3,5 кг, в возрасте от 4 до 5 месяцев. Всех животных до и во время эксперимента содержали в стандартных условиях вивария.

В условиях операционной кроликам выполнили одномоментную резекцию лопаточной кости с обеих сторон.

Место формирования костного окна определено, на основании, изучения анатомии костей скелета кролика. Лопаточная кость доступна для выполнения оперативного вмешательства и топографически далека от витальных центров организма.

Анестезия животных. Все манипуляции с животными не были связаны с причинением им боли и проведены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.; Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.).

Животных к оперативному вмешательству подготовили по одной схеме. За 30 минут до операции провели премедикацию: внутримышечно вводили 0,1% раствор медетанина 15 мкг/кг и 5% раствор трамадола – 2 мкг/кг. Индукцию анестезии провели раствором изофлюрана МАК 3-5%, поддержание раствором изофлюрана МАК 2% и тилетамина 2.5мг/кг/час, инфузию – кристаллоидами 5мл/кг/час (рис. 1).



Рис. 1. Фото. Подготовка животного к оперативному вмешательству.

Обработку операционного поля осуществили по стандартной методике. После выполнения местной инфильтрационной анестезии 2% раствором новокаина выполнили линейный разрез кожного покрова длиной 20-25 мм в месте проекции тела лопатки перпендикулярно ходу лопаточной ости (рис. 2).



Рис. 2. Фото. Разрез кожи в зоне проекции лопатки.

После разреза кожи, мягкие ткани тупо разъединяли ножницами параллельно мышечным волокнам. Устанавливали ранорасширитель. Костную поверхность очищали raspатором. Затем, в лопаточной кости выполняли сквозную резекцию квадратной формы со стороной 1 см с помощью специализированного инструментария (рис. 3).

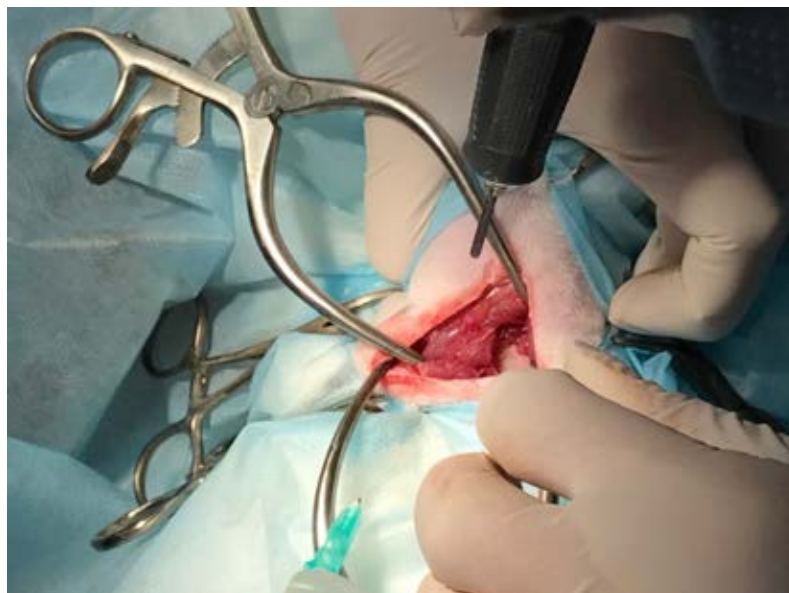


Рис. 3. Фото. Операционная рана перед выполнением остеорезекции.

Вырезанный участок костной ткани (рис. 4), удаленный непосредственно после воздействия (острый опыт), легко отделился пинцетом от глубже лежащих мягких тканей, был фиксирован в 10%-ом растворе формалина и впоследствии исследован на светооптическом уровне.

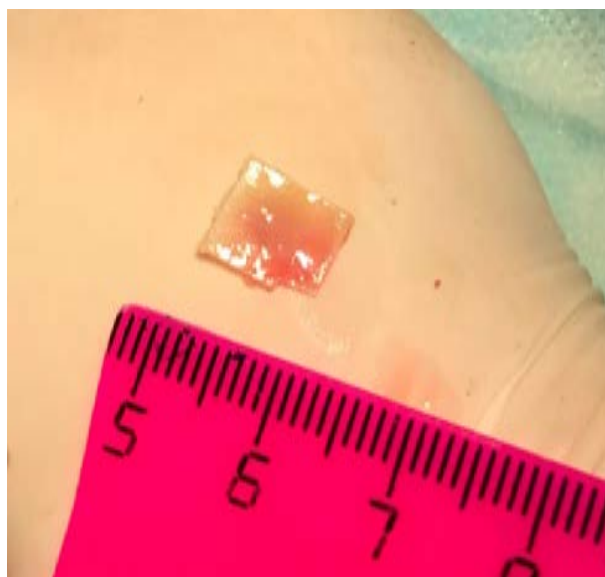


Рис. 4. Фото. Вырезанный участок костной ткани.

Раны послойно ушивали (рис. 5). Послеоперационную обработку ран выполняли с помощью «алюминиевого спрея», внутримышечно вводили антибиотик (Байтрил 2.5%-1.0).

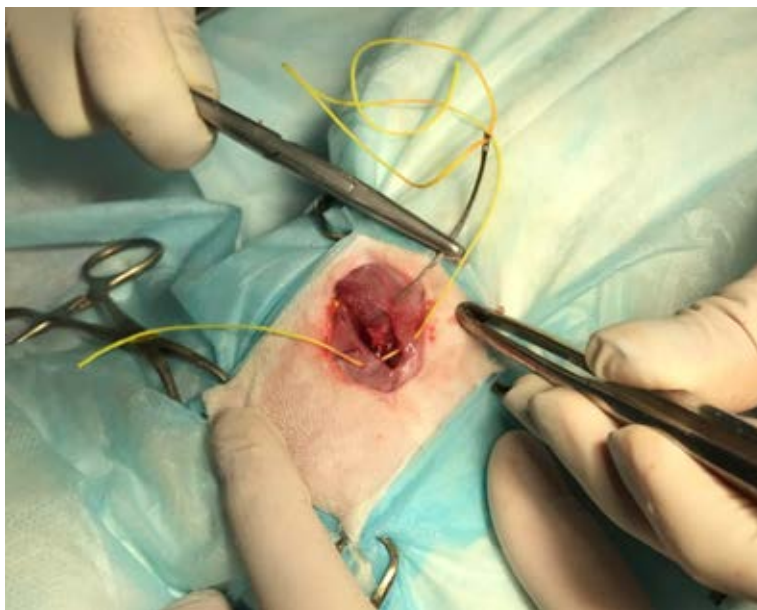


Рис. 5. Фото. Послойное ушивание раны.

Кожные швы всем кроликам снимали на 6-е сутки после операции. Послеоперационное течение у экспериментальных животных оценивали по общему состоянию и по реакции мягких тканей со стороны операционной раны.

2.1.1. Виды и характеристика инструментария для остеорезекции

В эксперименте для выполнения остеорезекции было использовано два прибора. С правой стороны на кость воздействовали ультразвуковым костным скальпелем MISONIX BoneScalpel («Misonix», США) (рис. 6) – опытная сторона, слева бормашиной Marathon Handy ECO 1000 («Saeyang Microtech», Южная Корея) (рис. 7) – контрольная сторона.



Рис. 6. Фото. Ультразвуковой скальпель Misonix BoneScalpel.



Рис. 7. Фото. Бормашина Marathon Handy ECO 1000

Костный скальпель Misonix BoneScalpel (регистрационное удостоверение от 23.05.2011 №ФСЗ 2011/09755) – ультразвуковой хирургический прибор для остеотомии. С ультразвукового генератора на рукоятку BoneScalpel поступает электрический сигнал номинальной частотой 22.5 кГц, как заявлено в паспорте к прибору. С помощью пьезоэлектрического преобразователя этот сигнал преобразуется в механические колебания. В работе мы использовали импульсный ультразвук с мощностью 50%. Затупленное лезвие совершало возвратно-поступательные микродвижения в продольном направлении, что позволяло смещаться лезвию на 125 мкм при заданных параметрах ультразвука. Для охлаждения лезвия используется ирригационный поток физиологического раствора, проходящий сквозь лезвие. В нашем исследовании скорость потока составила 26 мл в минуту (40%).

Контрольной была левая лопатка этого же кролика, в которой резекцию кости выполняли с помощью бормашины Marathon Handy ECO 1000 (регистрационное удостоверение от 28.04.2009 ФСЗ 2009/04248). Бормашина Marathon Handy ECO 1000, фирмы «Saeyang Microtech» универсальный аппарат, необходимые параметры выставляли на приборной панели, скорость вращения бора регулировали с помощью педали. Максимальное количество оборотов составило до 40000 об/мин. Для проведения остеорезекции мы использовали частоту вращения бора 10000 об/мин. Скорость вращения бора выставляли на приборной панели бормашины. Для охлаждения рабочей части наконечника (бора) использовали регулируемый поток физиологического раствора. Включали устройство при надавливании ногой на педаль. Применяли функцию вращения по часовой стрелке.

2.1.2. Морфологическое исследование

Все животные распределены на три группы по двое животных в каждой, в зависимости от срока выведения из опыта. Сроки определены в соответствии с фазами течения раневого процесса и регенерации костной ткани - в сроки

через 7, 21, 60 дней (Н. С. Сердюченко, 1965; A. Pine, R. van Heyningen, 1968; Г.И. Лаврищева, 1996):

I группа – на 7-ой день после операции;

II группа – на 21-ый день;

III группа – на 60-ый дней.

Забор материала для морфологического исследования в области оперативного вмешательства проводили в процессе выполнения эксперимента или в сроки выведения кроликов из опыта. Для этого иссекали область костного отверстия с окружающими её мягкими тканями и данный материал фиксировали в нейтральном формалиновом растворе 10%.

Формирование блока, резку, окраску выполняли следующими этапами.

1. фиксация в жидкости Карнуа (1,5-2 ч.) или формалиновом растворе 10% (12-24 ч).
2. абсолютный спирт - по 15 мин, сменяется дважды.
3. декальцинация в растворе муравьиной кислоты и 70% этилового спирта, в соотношении 1:1 (3-4 дня).
4. спирт 70° - по 15 мин, сменяется дважды.
5. спирт 80° - по 15 мин, сменяется дважды.
6. спирт 96° - по 15 мин, сменяется дважды.
7. абсолютный спирт - по 15 мин, сменяется дважды.
8. хлороформ - 8 мин.
9. парафин-хлороформ в соотношении 1:1-8 мин в термостате при 37°С.
10. парафин I-30 мин в термостате при 56°С.
11. парафин II - 30 мин в термостате при 56°С.
12. заливка в парафин на часовом стекле, смазанном вазелиновым маслом.
13. выполняли срезы с помощью трепана толщиной 5-8 мкм по ходу остеотомического канала.
14. Окраску микропрепаратов проводили гематоксилином и эозином.

Во избежание повреждения трепана осуществляли его обработку с 1 по 8 пункты в одном флаконе.

Срезы формировали с помощью трепана толщиной 5-8 мкм по ходу остеотомического канала. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином. Далее выполняли световую микроскопию с последующим фотографированием в цифровом формате JPEG с увеличением x200.

2.2. Результаты экспериментальных исследований

2.2.1. Сравнительный анализ работы ультразвукового скальпеля и бормашины

В результате проведенного эксперимента на кроликах рода Шиншилла с использованием ультразвукового скальпеля Misonix BoneScalpel и бормашины Marathon Handy ECO 1000 получили следующие результаты формирования остеорезекционного окна: в первом случае среднее время воздействия на костную ткань при помощи прибора составила 31 ± 3 секунду, при воздействии бормашиной 41 ± 6 секунду (табл. 1). Соответственно при использовании ультразвукового скальпеля операция протекала быстрее.

Таблица 1

Время использования хирургического инструментария в эксперименте

№ п/п	Время операции (сек)	
	с ультразвуковым скальпелем Misonix BoneScalpel	бормашины Marathon Handy ECO 1000
1	35	46
2	33	48
3	32	44
4	27	35
5	32	37
6	29	35
Средн. время	31 ± 3	41 ± 6

При резекции костного окна использование ультразвукового скальпеля позволило сформировать более ровный и аккуратный край кости, а также за счет поступательной работы лезвия костная поверхность травмировалась меньше (рис. 8, 9).

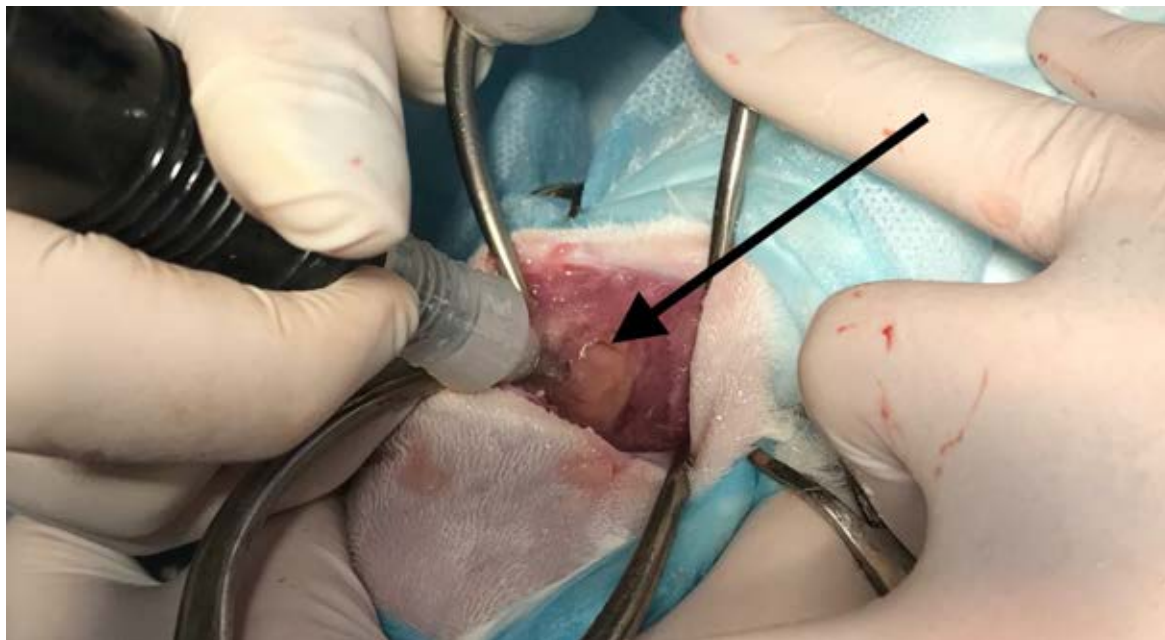


Рис. 8. Фото. Формирование костного окна ультразвуковым скальпелем

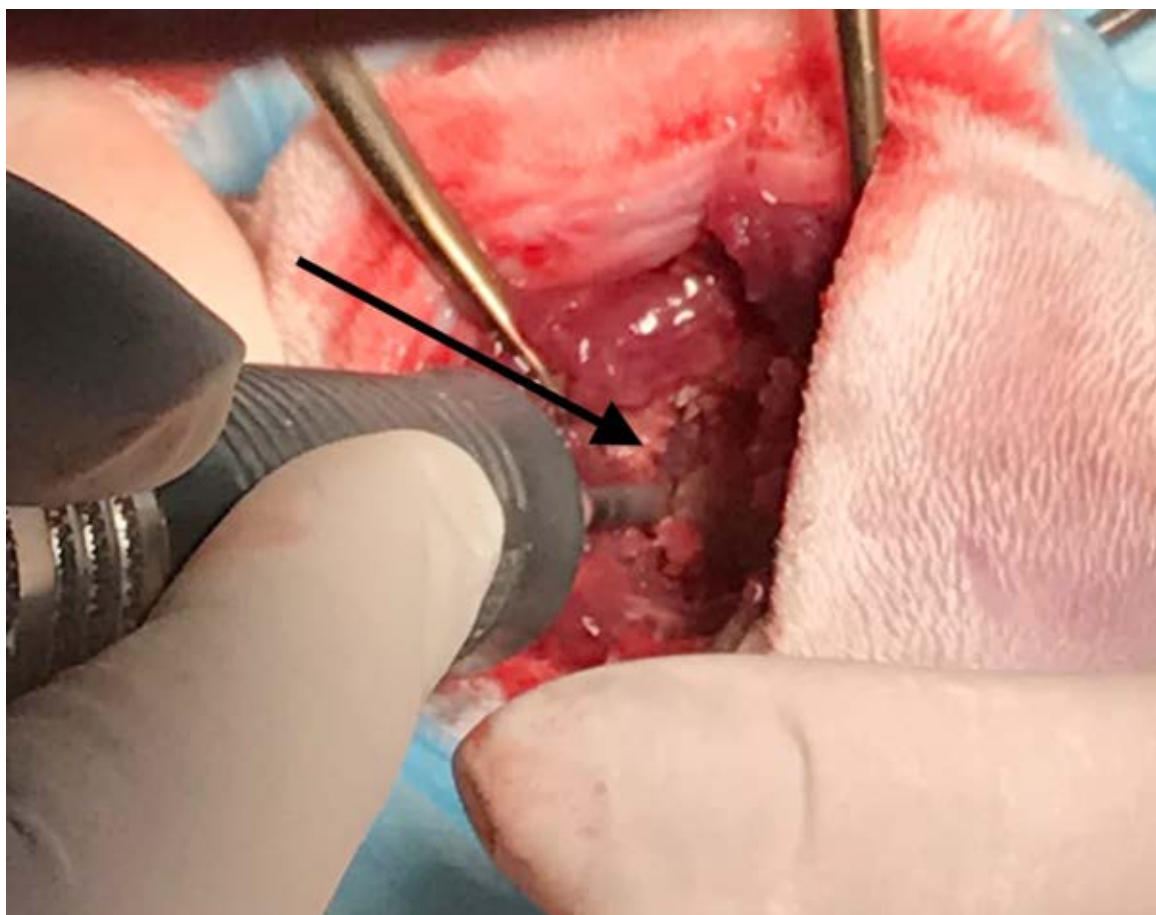


Рис. 9. Фото. Формирование костного окна бормашиной

При воздействии бормашиной происходила большая травматизация окружающих тканей за счет наматывания мягких тканей на рабочий элемент (рис. 10).

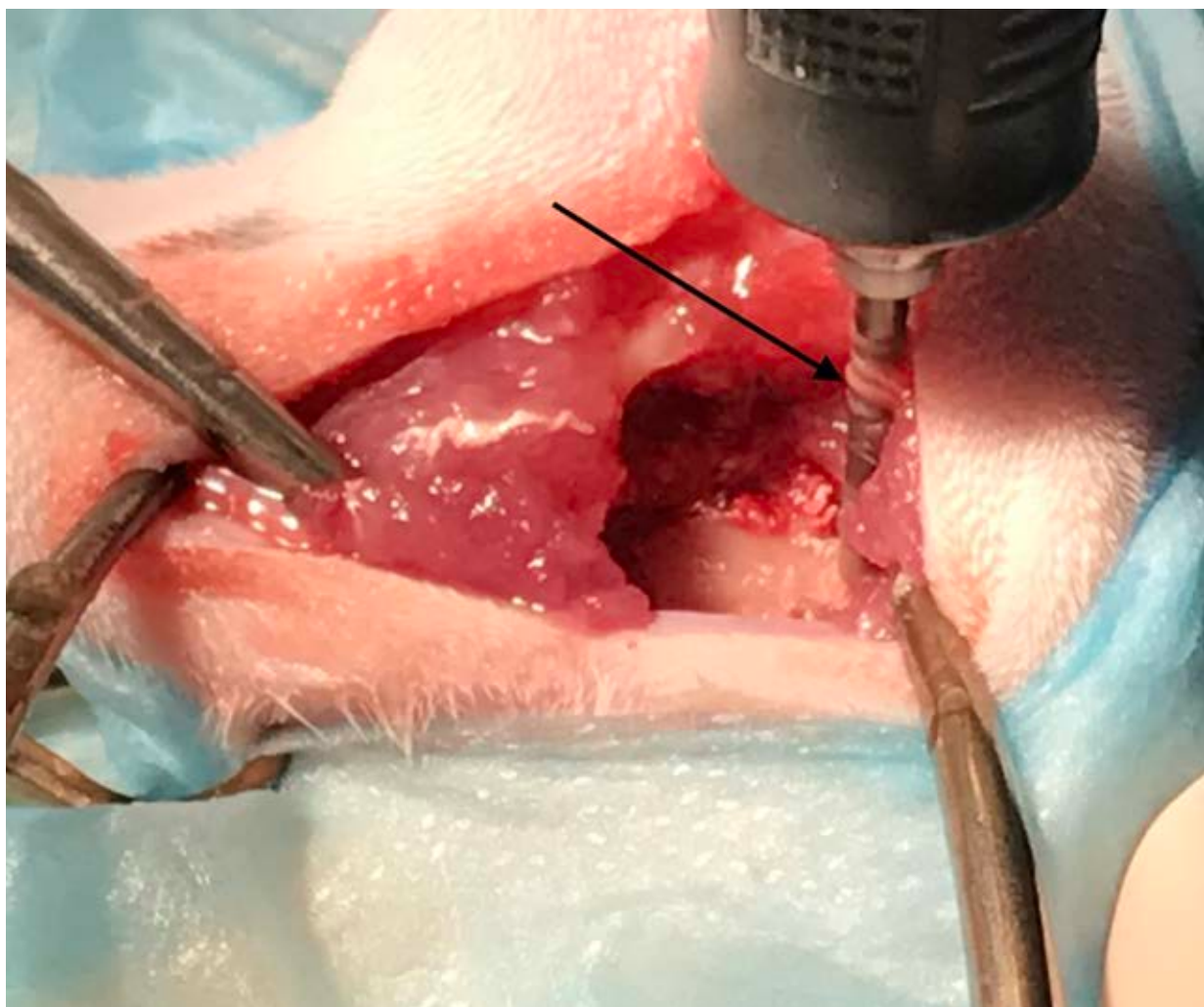


Рис.10. Фото. Наматывание мягких тканей на рабочий элемент бормашины

2.2.2. Макроскопическая картина механических и ультразвуковых остеорезекций

Все кролики перенесли оперативное вмешательство удовлетворительно, при этом послеоперационных осложнений нами не отмечалось.

На макропрепаратах на 7-е сутки сохранялась незначительная гиперемия и отек краев послеоперационной раны соответственно перенесенной операции симметрично с правой (опытной) и левой (контрольной) стороны (рис.11, 12, 13, 14). Раны заживали первичным натяжением, без нагноения. К 21-ым и 60-ым суткам отека и гиперемии не отмечалось. На макропрепаратах значимых различий между опытной и контрольной сторонами не отмечалось.



Рис. 11. Фото. На 7-е сутки послеоперационная рана опытная сторона.



Рис. 12. Фото. На 7-е сутки послеоперационная рана контрольная сторона.



Рис. 13. Фото. Макропрепарат опытной лопатки на 7-е сутки



Рис. 14. Фото. Макропрепарат контрольной лопатки на 7-е сутки

2.2.3. Морфологическая характеристика препаратов костных блоков

В стеклопрепаратах из тканей, полученных из операционных ран опытной лопатки, определялись скелетная мышца и кортикальная пластинка с надкостницей. Мышца с минимальными перимизиальным отеком и сохранной структурой строения. Надкостница с отеком и скудной лейкоцитарной инфильтрацией. Костные балки частично разрушены без пролиферации периоста (рис. 15).

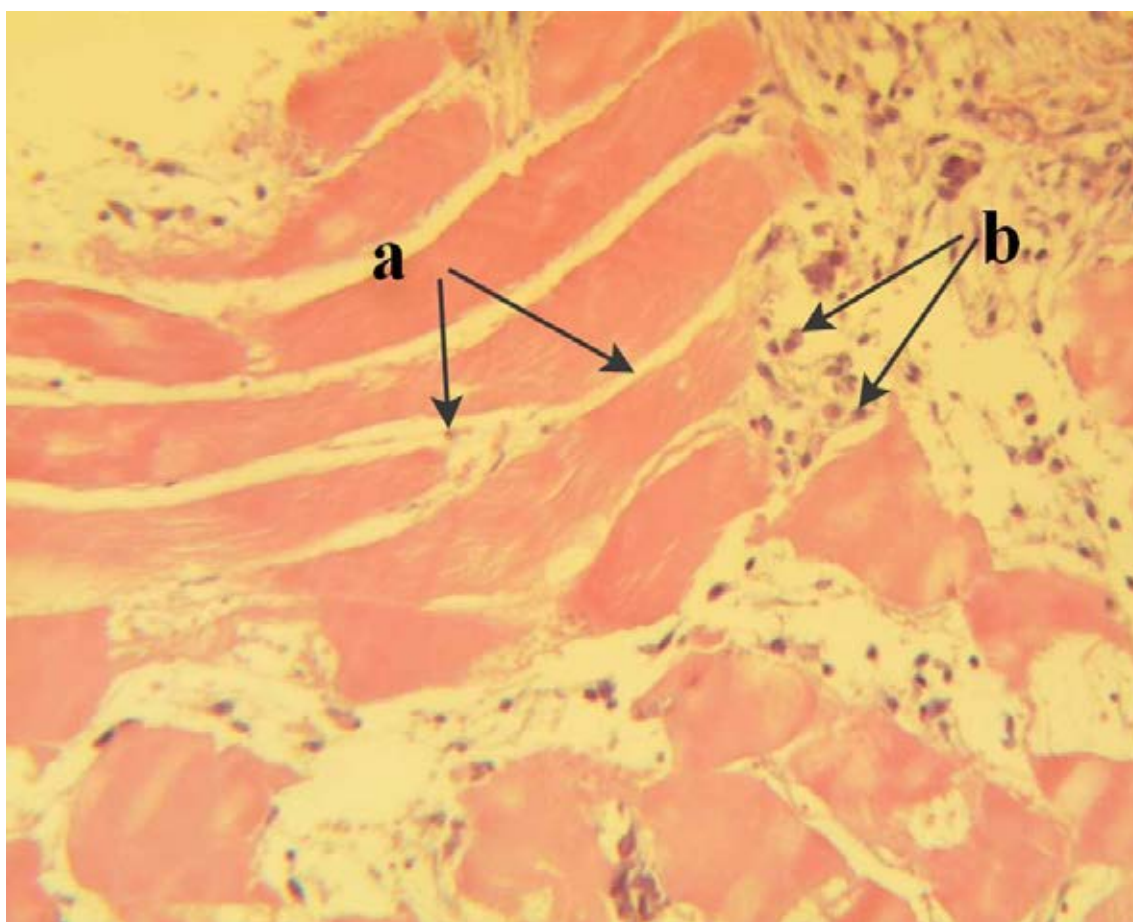


Рис. 15. Фото. Микропрепарат опытной лопатки кролика, острый эксперимент (а – перимизиальный отек, б – лейкоцитарная инфильтрация). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

В контрольном препарате скелетной мышцы и кортикальной пластинки с надкостницей, по сравнению с опытной стороной отек в мышце более выражен, отмечаются очаги кровоизлияний. Со стороны кости и надкостницы без изменений (рис. 16).



Рис. 16. Фото. Микропрепарат контрольной лопатки кролика, острый эксперимент (а – перимизимальный отек, b – кровоизлияния). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

На седьмые сутки после операции с опытной стороны отмечалось разволокнение мышцы за счет пролиферации рыхлой волокнистой соединительной ткани, последняя была дезорганизована и представлена полями незрелых фибробластов. Просматривались очаги продуктивного негранулематозного воспаления. Мелкий участок кости с признаками активного реактивного остеогенеза с активной пролиферацией обстеобластов и формирование незрелых костных балок. Вокруг неоosteогенеза также просматривались мелкие воспалительные инфильтраты продуктивного, негранулематозного характера, гигантские многоядерные остеокласты. (рис. 17, 18).

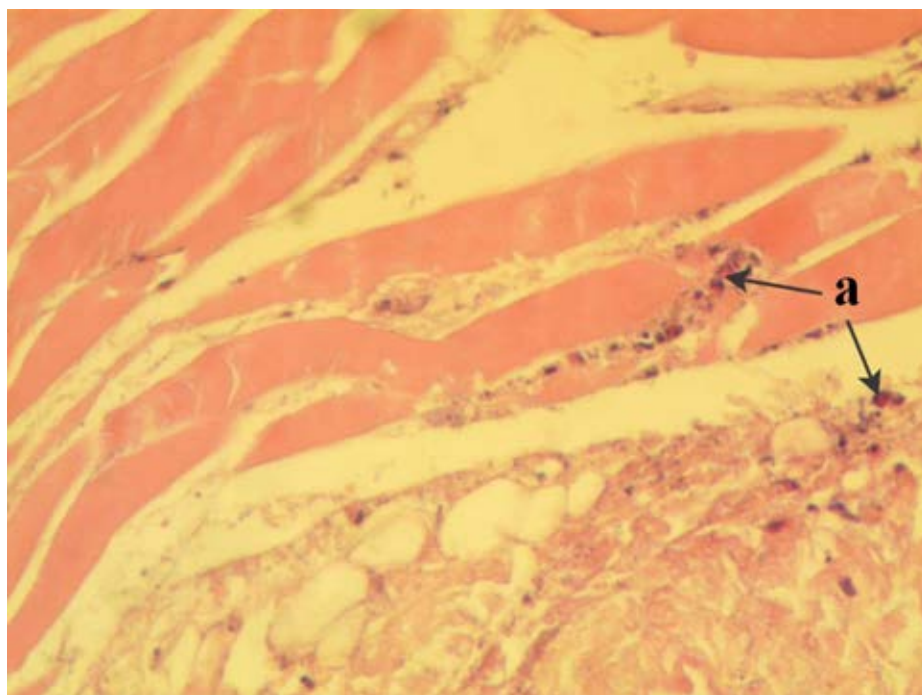


Рис. 17. Фото. Микропрепарат опытной лопатки кролика на 7-е сутки после операции (а – продуктивное воспаление). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

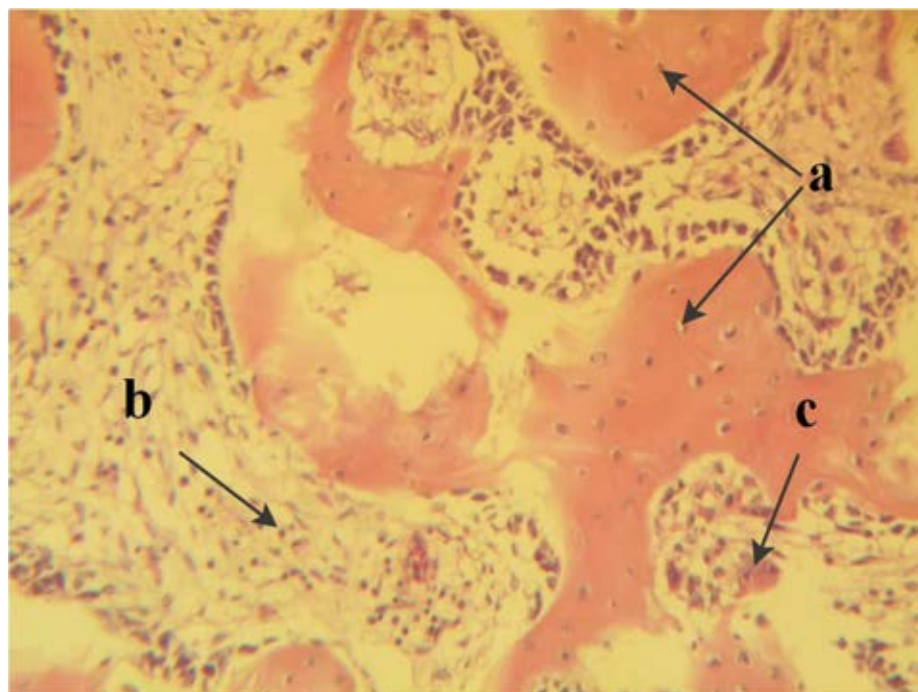


Рис. 18. Фото. Микропрепарат опытной лопатки кролика на 7-е сутки после операции (а – незрелые костные балки, b – клетки продуктивного

воспаления, с – остеокласт). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$.

С контрольной лопатки препараты содержат только мышцы, последняя с некрозами, кровоизлияниями, скоплениями гемосидерина и перифокальным воспалением из сегментоядерных лейкоцитов, отмечается выраженный перимизиальный отек - что явилось результатом более выраженных травматических изменений по сравнению с опытной стороной (рис. 19).

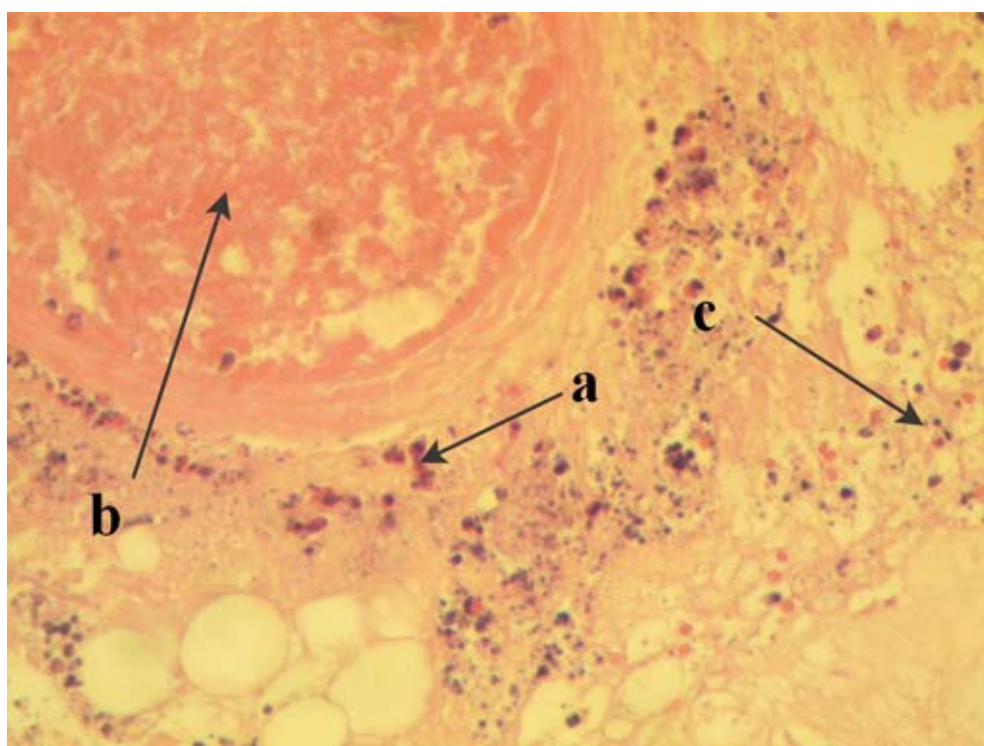


Рис. 19. Фото. Микропрепарат контрольной лопатки кролика на 7-е сутки после операции (а – лейкоциты, b – некроз, с – гемосидерин). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$.

На 21-сутки в опытной лопатке по сравнению с седьмыми сутками отек в мышце практически исчез, отмечались признаки созревания волокнистой соединительной ткани: клетки располагались более упорядоченно, формируя тяжи и пучки, количество коллагена незначительно увеличилось, собственно фибробласты стали более вытянутые с мономорфными овоидными ядрами и менее очерченной цитоплазмой. Количество и объем воспалительных

инфильтратов снизился, отмечалось увеличение гигантских многоядерных остеокластов в зонах воспаления. Со стороны костной ткани признаки формирования костной мозоли, среди незрелых костных балок отмечается появление гиалинового хряща с энхондральной оссификацией по периферии. Сохраняется выраженная остеобластическая реакция, однако, количество и величина вновь образованных костных балок выросли (рис. 20).

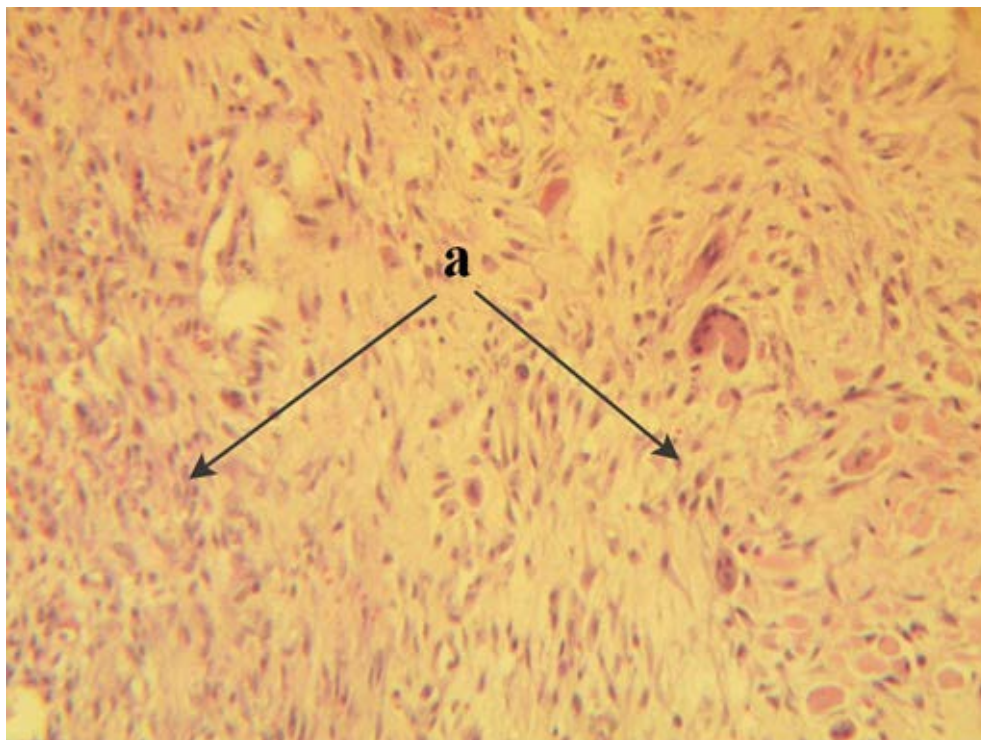


Рис. 20. Фото. Микропрепарат опытной лопатки кролика на 21-е сутки после операции (а — созревание соединительной ткани). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

В контрольной лопатке на 21-е сутки в мышцах соединительная ткань немного более зрелая, чем в опытной. Кроме того, просматривались включения кальцинатов, скопления гемосидерина и воспалительные инфильтраты, которые более выражены рядом с костью и плотнее чем в опытном препарате. Есть отличие в клеточном составе инфильтрата по сравнению с опытной стороной, здесь преобладали гистиоциты и лейкоциты (с противоположной стороны их практически нет), что свидетельствует о более остром течении воспалительного процесса. Кроме того, в мягких тканях просматривались

кальцинаты и мелкие отломки костных балок, последние сюда были занесены при перфорации. Костная ткань представлена мелким фрагментом предсуществующей кортикальной пластинки без реактивных изменений, поэтому здесь костную реакцию не оценивали (рис. 21).

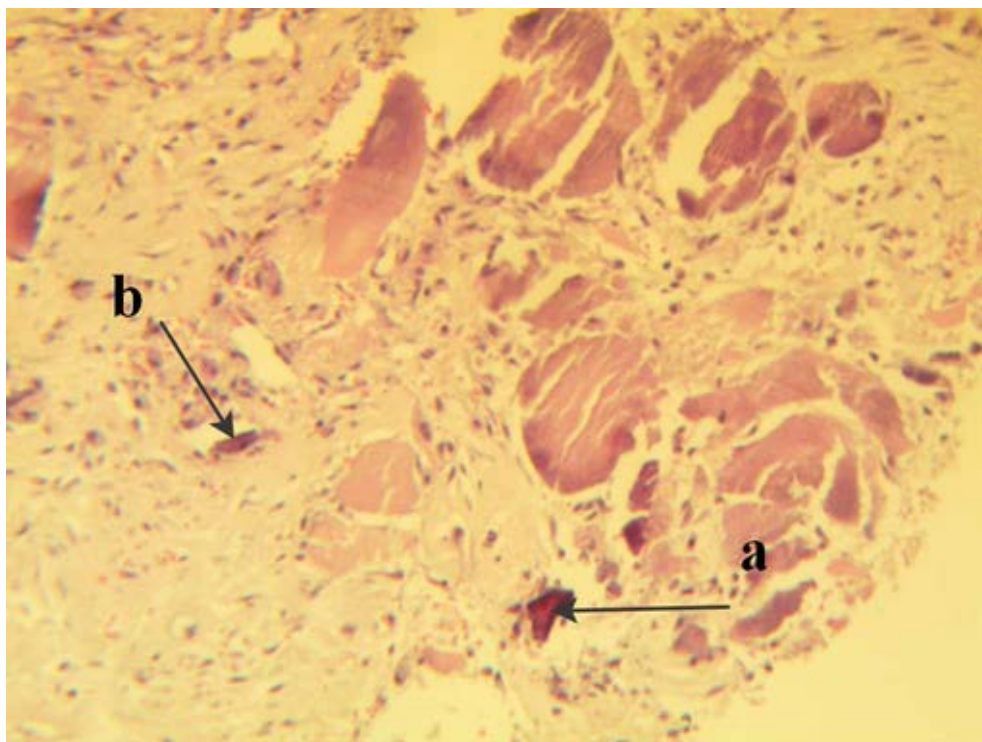


Рис. 21. Фото. Микропрепарат контрольной лопатки кролика на 21-е сутки после операции (a — кальцинаты, b — лейкоциты). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

На 60-е сутки с опытной стороны и контрольной картина одинаковая. Межмышечная соединительная ткань полностью созрела, фибробласты мноморфные, вытянутой или волнистой формы, формируют четкие пучки, коллаген между ними распределен равномерно. Воспалительные инфильтраты нивелировались, встречаются немногочисленные гемосидерофаги. Со стороны костей практически полностью исчезла остеобластическая реакция, отмечалась равномерная кальцификация костных балок, однако последние не ламеллярные, что говорит о том, что это вновь образованная кость (рис. 22, 23).

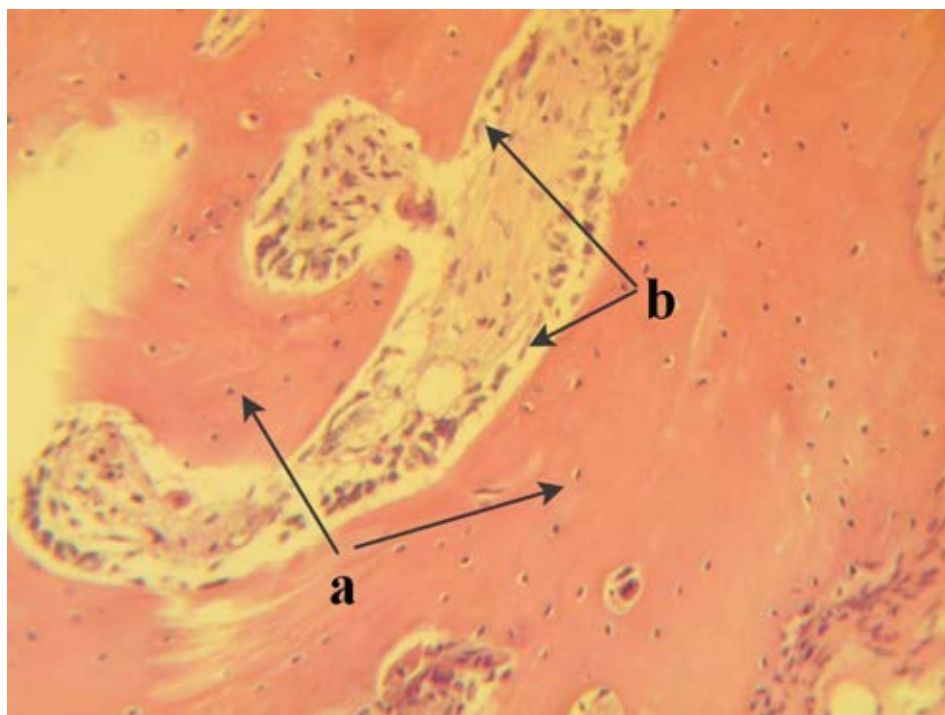


Рис. 22. Фото. Микропрепарат опытной лопатки кролика на 60-е сутки после операции (а – равномерная кальцификация костных балок, б – минимальная остеобластическая реакция). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.



Рис. 23. Фото. Микропрепарат контрольной лопатки кролика на 60-е сутки после операции (а – равномерная кальцификация костных балок, б –

минимальная остеобластическая реакция). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200.

Таким образом, использование ультразвукового скальпеля вызывает меньший воспалительный процесс в послеоперационном периоде на 7-21 сутки по сравнению с бормашиной, что проявилось менее выраженными отеком, инфильтрацией по данным гистологических исследований. Края костного окна, сформированного в результате воздействия ультразвукового скальпеля, формируются более ровными, а ширина разреза меньше. В контрольной группе отмечалось формирование волокнистой соединительной ткани и замедленная пролиферация по сравнению с опытной. Кроме того, при работе с бормашиной происходит большая травматизация окружающих тканей в результате наматывания мягких тканей и не контролируемого воздействия на мягкие ткани, находящиеся в плоскости кости.

Воспалительный процесс и последующая регенерация костной ткани проходили без существенных отличий с обеих сторон. Незрелые костные балки с обеих сторон с их сопоставимыми характеристиками формировались одинаково (толщина, минерализация, степень зрелость и структурность).

Данные экспериментальные исследования показали, что выполнять костную резекцию с помощью ультразвукового скальпеля на плоских костях удобно и безопасно.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Материалы и методы клинического исследования

Проведено комплексное обследование 62 пациентов (122 орбиты) с ЭОП, которым выполняли внутренние декомпрессии орбиты. Показаниями к оперативному лечению явился экзофтальм с признаками оптической нейропатии, которая проявлялась снижением остроты зрения, венозным стазом в сосудах глазного дна, изменением в поле зрения (от наличия скотом до сужения поля зрения). Из всей группы пациентов было 50 женщин и 12 мужчин, в возрасте от 28 до 63 лет, у двух женщин был односторонний экзофтальм (рис. 24). Средний возраст 41 ± 7 лет. 43 пациента (84 орбиты) имели липогенный вариант течения ЭОП, 19 человек (38 орбит) – смешанный. Среди женщин липогенный вариант течения ЭОП встретился в 74 орбитах, смешанный в 24; у мужчин же преобладал смешанный вариант, который встретился в 14 случаях, липогенный в 10 (рис. 25). Пациентов с мышечной формой мы в работу не включали. У всех пациентов ЭОП находилась в стадии ремиссии не менее 6 месяцев.

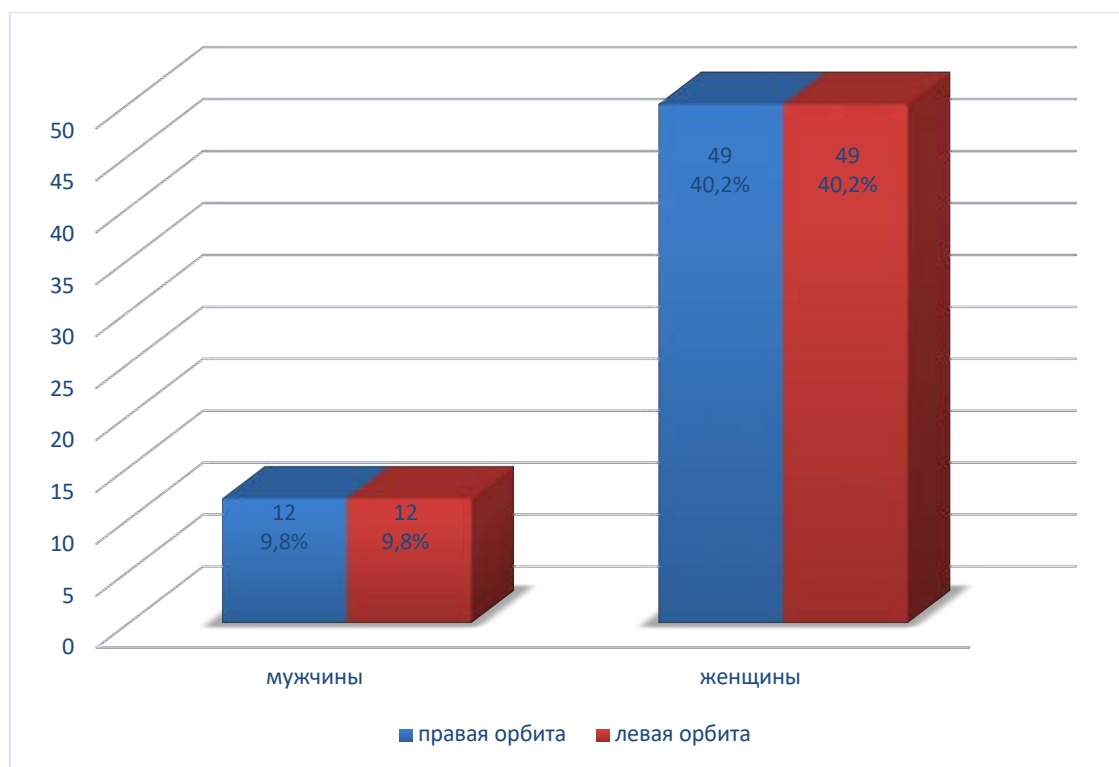


Рис. 24. Распределение орбит у мужчин и женщин по стороне поражения (абс.)

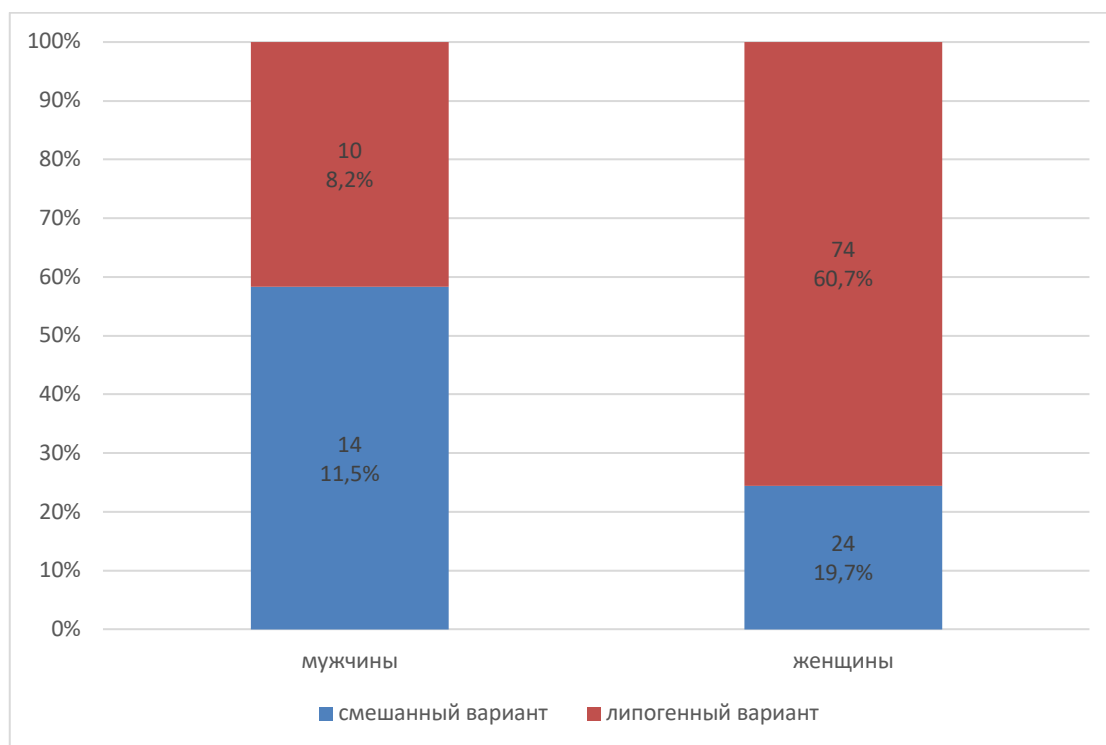


Рис. 25. Варианты течения ЭОП у мужчин и женщин (абс.)

Как видно из диаграмм количество случаев экзофтальма у женщин значительно превалировало по сравнению с мужчинами, при этом у женщин в 3 раза преобладал липогенный вариант течения в сравнении с смешанным, у мужчин же незначительно превалировало (на 30%) количество случаев смешанного варианта течения.

При обследовании пациентов применяли офтальмологические методы и использовали МСКТ исследование.

Сбор анамнеза. При сборе анамнестических данных особое внимание уделяли жалобам, длительности течения заболевания и отсутствию прогрессирования экзофтальма. При сборе анамнеза учитывались сопутствующие общие заболевания и офтальмологические, перенесенные ранее операции, аллергические реакции на медикаменты.

Офтальмологическое обследование. В ходе наружного осмотра оценивали объем движения глазных яблок, наличие лагофтальма, проверяли

остроту зрения без коррекции и с максимальной коррекцией (проекторы знаков Smart CP-11 Medizs, Reichert AP250, авторефрактометры KR-800 Topcon, Huvitz-HRK-1), измеряли внутриглазное давление (на пневмотонометрах СТ-800 Topcon, Pulsair Desktop Kleer). При биомикроскопии глаза (на щелевых лампах SL-2G Topcon, Quantel Medical, Huvitz HS и линз Volk 60D и 70D) обращали внимание на состояние переднего отрезка глаза и зрительного нерва при осмотре глазного дна. Выполняли исследования полей зрения на предмет сужения границ поля зрения (периметры Optopol PTS-1000, Zeiss Humphry).

В результате обследования до оперативного вмешательства выявлено, что у всех пациентов отмечались признаки венозного стаза на глазном дне в виде расширения вен и при обследовании полей зрения отмечались дефекты поля зрения в виде скотом. При этом у пациентов со смешанной формой течения ЭОП отмечалось выстояние глазного яблока в среднем $27,6 \pm 2$ мм, в 60,5% отмечалось снижение зрения и в среднем составило $0,82 \pm 0,2$, сужение полей зрения выявлено в 28 глазах (74%), данные изменения связаны с компрессией зрительного нерва. При биомикроскопии глазного дна ступенчатость границ и отек диска зрительного нерва (ДЗН) зафиксировано лишь в 24 глазах (63%). Выявленного повышения внутриглазного давления зафиксировано не было и составило в среднем $22 \pm 1,1$ мм рт. ст. Ограничения движения глазного яблока отмечалось у данной формы ЭОП в 27 орбитах (71%), из них в 22 орбитах отмечалось ограничение движения к носу, в 15 к виску, в 8 вверх и 16 книзу, что связано с вовлеченностью в процесс экстраокулярных мышц. Также было зарегистрировано 3 случая хемоза, в 7 случаях несмыкание век до 2 мм и в 1 случае имело место помутнение роговицы из-за длительного лагофтальма.

При обследовании пациентов с липогенной формой течения ЭОП отмечалось выстояние глазного яблока в среднем $23,7 \pm 1,6$ мм. Среднее значение остроты зрения составило $0,99 \pm 0,04$, сужение полей зрения зафиксировано в 4 случаях. Внутриглазное давление в среднем составило $21 \pm 1,2$ мм рт. ст. Ограничение движение глазного яблока к носу отмечалось в

одной орбите. Явлений лагофталма, хемоза, поражений роговицы, а также стушеванности границ и отечности ДЗН при биомикроскопии выявлено не было.

Результаты обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клинические признаки пациентов в зависимости от варианта течения ЭОП

Клинические признаки	Смешанный (38 орбиты)	Липогенный (84 орбиты)
Острота зрения, средняя	0,82 $\pm$ 0,2	0,99 $\pm$ 0,04
ВГД, мм рт. ст.	22 $\pm$ 1,0	21 $\pm$ 1,2
Сужение поля зрения	28	4
Выстояние глаза, мм	27,6 $\pm$ 2,0	23,6 $\pm$ 1,7
Несмыкание век	7	-
Ограничение подвижности глаза	27	1
Хемоз конъюнктивы	3	-
Поражение роговицы	1	-
Стушеванность границ и отечность ДЗН	24	-

В результате данного обследования можно сделать следующее заключение, что ЭОП смешанной формы, по сравнению с липогенной, встречается реже, но протекает более тяжело, с более выраженными явлениями нарушения зрительных функций, более выраженного воспаления и как следствие оптической нейропатии.

Повторно аналогичное обследование проводили через 1 месяц и 6 месяцев после операции.

Сопутствующие общесоматические заболевания диагностированы у 9 пациентов: ИБС - у 4, гипертоническая болезнь - у 9, сахарный диабет - у 1, гайморит – у 1, гепатит С – 1 человек (рис. 26). Сопутствующие заболевания глаза (помутнение хрусталика разной степени выраженности) имели 4 человека, помутнение роговицы 1 случай, 1 пациент с периферической дистрофией сетчатки, у 30 пациентов отмечались явления аметропии (28

пациентов с миопической рефракцией и 2 пациента с гиперметропией) (рис. 27).



Рис. 26. Распределение сопутствующей соматической патологии (абс.)

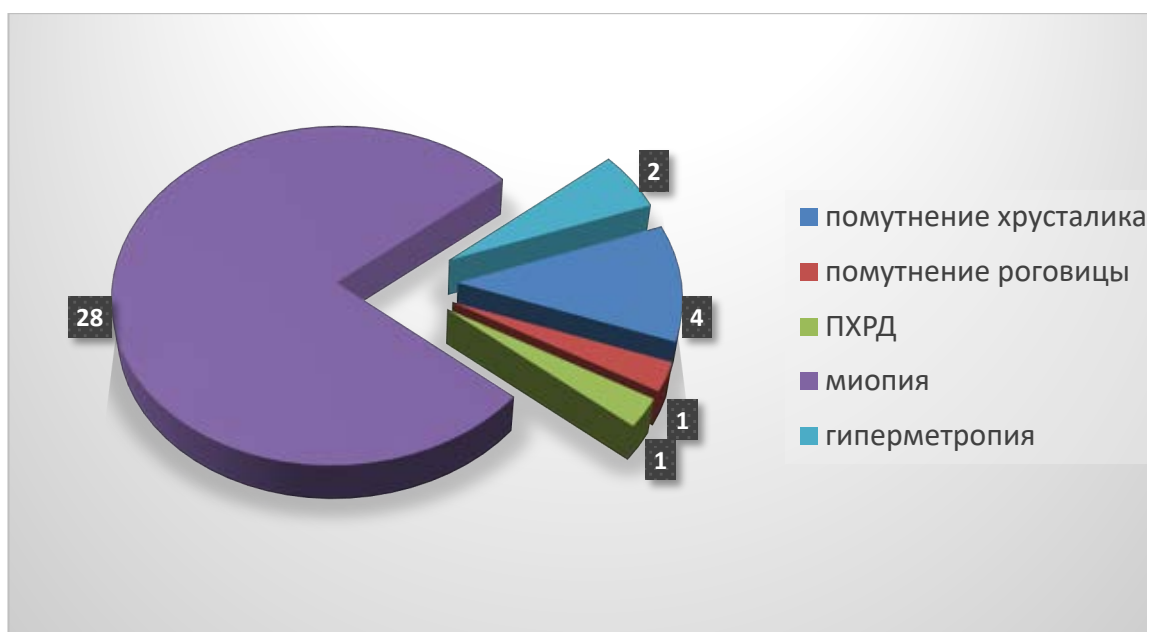


Рис. 27. Распределение сопутствующей патологии глаз (абс.)

Также пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) до операции, через 1 мес. и через 6 мес. после операции на аппаратах фирмы Somatom Sensation 40 (Siemens, Germany), Aquilion One 640 (Toshiba, Japan), Philips Brilliance 64 (Philips, USA) с целью определения величины выстояния глазного яблока. Параметры исследования на данных аппаратах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Параметры МСКТ исследования средней зоны лица.

Параметр	Тип аппарата		
	Somatom Sensation 40	Aquilion One 640	Philips Brilliance 64
Режим томографирования	спиральный	объемный	спиральный
Толщина среза	1 мм	0,5 мм	0,9 мм
Угол наклона Гентри	0	0	0
Поле исследования	20-30 см	16 см	20 см
Напряжение	100 кВ	100 кВ	120 кВ
Сила тока	60 мА	60 мА	100 мА
Время оборота рентгеновской трубки	0,37 сек	до 0,275 сек	0,5 сек
Время исследования	4-5 сек	1-2 сек	3-4 сек
Тип реконструкции	костный, мягкотканый	костный, мягкотканый	костный, мягкотканый

Исследование проводили следующим образом: голову пациента предварительно освобождали от всех съёмных металлических и неметаллических предметов и ровно укладывали в стандартный подголовник. Выполняли исследование в горизонтальном положении пациента, лежа на спине, позиционирование осуществлялось по лазерным меткам в трех

взаимно перпендикулярных проекциях, с центральной фиксацией взгляда. Для разметки области исследования выполняли топограмму в боковой проекции, зона сканирования включала в себя весь череп (от верхней границы мягких тканей свода черепа до нижнего контура тела нижней челюсти), челюсти находились в привычном смыкании. Томографию проводили в аксиальной плоскости в спиральном или объемном режимах сканирования (в зависимости от типа аппарата) с толщиной среза 0,5-1,0 мм с применением реконструкции в костном и мягкотканном режимах. Данные МСКТ в аксиальной плоскости всегда дополняли мультипланарными реконструкциями в корональной и сагиттальной плоскостях и построением 3D моделей с использованием стандартного программного обеспечения аппарата.

Все данные, полученные в ходе исследований, заносили в карты пациентов и оценивали с помощью программы MS Excel пакета Office XP. Подсчитывали среднее значение - M , стандартное отклонение — σ . Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия достоверности t (критерий Стьюдент). Также рассчитывали коэффициент корреляции (ρ) между удаленным объемом жировой клетчатки и разностью экзофтальма до и после операции.

3.2. Результаты клинических исследований

В результате проведенных клинических исследований пациенты разделены на две группы. Контрольной группе была выполнена операция - внутренняя декомпрессия орбиты и на основании данных этой группы была разработана методика МСКТ-расчетов и планирования объемов удаляемых тканей орбиты и основная группа которым выполнялось оперативное вмешательство учитывая разработанную методику.

Контрольная группа включала в себя 26 человек (52 орбиты), 8 мужчин и 18 женщин, в возрасте 43 ± 7 лет. Состояла она из 11 пациентов (22 орбиты) с смешанной формой течения ЭОП и 15 (30 орбит) с липогенной. Экзофтальм до операции у данной группы составил $26,5 \pm 2,2$ мм, в ходе операции было удалено $3,4 \pm 1,0$ мл орбитальной жировой клетчатки, послеоперационный

экзофтальм рассчитанный через 6 месяцев при контрольном осмотре на МСКТ исследовании составил $23,2 \pm 1,7$ мм. Во время обработки материалов при разработке методики для получения послеоперационного экзофтальма величиной $23,2 \pm 1,7$ мм, в ходе оперативного вмешательства необходимо было удалить $3,4 \pm 1,0$ мл.

Основная группа состояла из 36 человек (70 орбит), 4 мужчины и 32 женщины в возрасте $40 \pm 5,8$ лет. Состояла она из 7 пациентов (14 орбит) с смешанной формой течения ЭОП и 29 (56 орбит) с липогенной. Предоперационный экзофтальм составил $23,9 \pm 2,0$ мм. При планировании операции с использованием разработанной методики стремились получить в послеоперационном периоде выстояние глазного яблока приближенного к нормальному положению глазного яблока в орбите (16 – 22 мм), в результате чего предполагалось удаление $3,3 \pm 0,8$ мл орбитальной жировой клетчатки и выстояние глазного яблока через 6 месяцев после операции должно было составить $20,6 \pm 1,8$ мм. В ходе операции был удален рассчитанный объем орбитальной жировой клетчатки. Выполнив контрольные замеры через 6 месяцев после операции экзофтальм составил $20,6 \pm 1,8$ мм (табл. 4).

Таблица 4

Результаты обследования пациентов по группам

	Контрольная группа	Основная группа
Человек (орбит)	26 (52)	36 (70)
Мужчин/женщин	8/18	4/32
Возраст (лет)	43 ± 7	$40 \pm 5,8$
Пациентов (орбит) со смешанной формой	11 (22)	7 (14)
Пациентов (орбит) со липогенной формой	15 (30)	29 (56)
Экзофтальм до операции (мм)	$26,5 \pm 2,2$	$23,9 \pm 2,0$
Удалено орбитальной жировой клетчатки в ходе операции (мл)	$3,4 \pm 1,0$	$3,3 \pm 0,8$
Экзофтальм после операции через 6 мес. (мм)	$23,2 \pm 1,7$	$20,6 \pm 1,8$
Расчет экзофтальма по методике	$23,2 \pm 1,7$	$20,6 \pm 1,8$

Расчет орбитальной жировой клетчатки для удаления	3,4+/-1,0	3,3+/-0,8
---	-----------	-----------

При оценке и расчете статистических показателей и коэффициентов контрольную и основную группы объединили в одну для большей достоверности.

3.2.1. Методика МСКТ-расчетов и планирования объемов удаляемых тканей орбиты

На основе полученных в результате сканирования изображений осуществляли построение 3D реконструкции в костном режиме в аксиальной плоскости. Затем выставляли метку на скулоорбитальный шов одной из орбит (рис. 28), через которую выстраивали фронтальную плоскость. Массив данных, расположенных за этой плоскостью, удаляли и исключали из расчетов (рис. 29). Контурировали зону входа в орбиту по костному краю, изображения вне получившейся окружности исключали из анализа (рис. 30). Далее в аксиальной плоскости (параллельной в данном случае твердому небу), от наиболее выступающей точки на вершине роговицы опускали перпендикуляр. Полученный отрезок является величиной экзофтальма (АВ – до операции). Из этой же точки параллельно отрезку АВ чертили отрезок АС, длиной предполагаемого экзофтальма после операции (рис. 31). Через точку С проводили фронтальную плоскость и ту часть изображения, которая находилась ближе к роговице, удаляли и вычисляли объем образованной фигуры (рис. 32). Данный объем жировой клетчатки удаляли во время декомпрессии орбиты (рис. 33). Через 6 мес. после операции пациенту выполняли контрольное исследование МСКТ и производили расчет величины выстояния глазных яблок (рис. 34). По данной методике расчета получен патент РФ № 2642543 от 25.01.2018 г. (с приоритетом от 15.05.2017 г.) (рис. 35).



Рис. 28. МСКТ. 3D-реконструкция в костном режиме, вид спереди. Установка метки на скулоорбитальный шов одной из орбит.

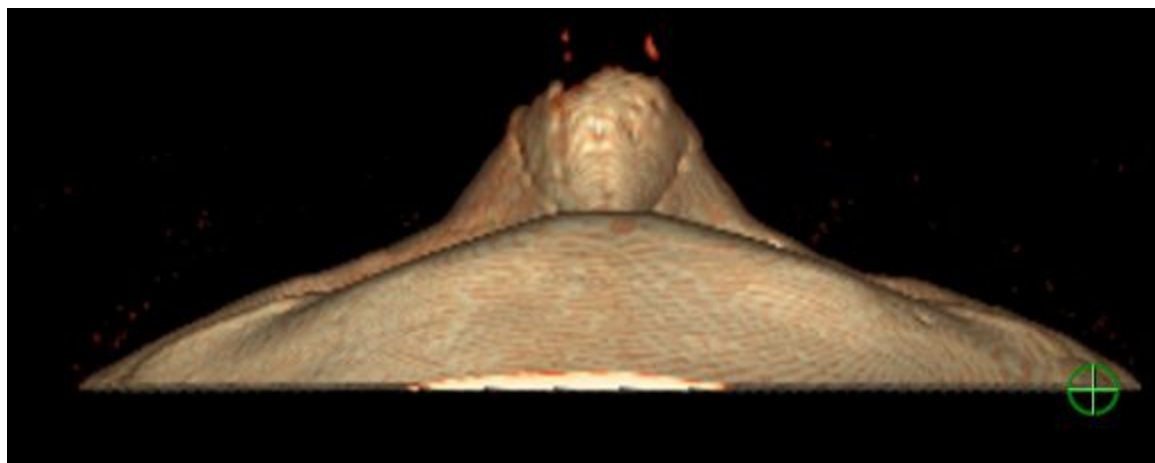


Рис. 29. МСКТ. 3D-реконструкция в костном режиме, вид сверху. Выстраивание фронтальной плоскости и удаление массива данных, расположенных за этой плоскостью.

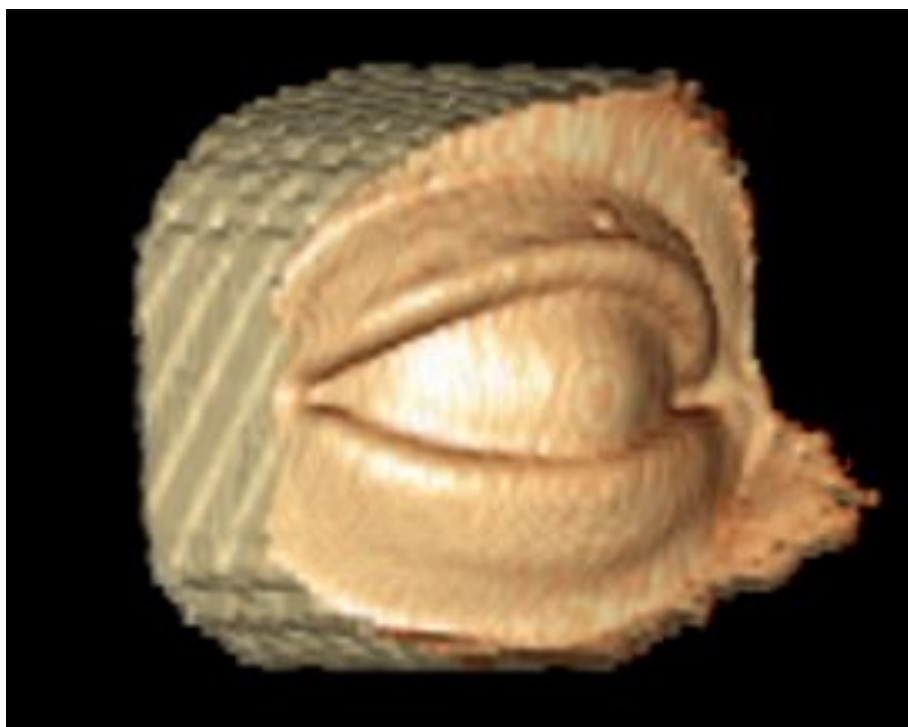


Рис. 30. МСКТ. 3D реконструкция в мягкотканном режиме. Отмечена зона входа в орбиту по костному краю, изображения вне окружности исключены из анализа.

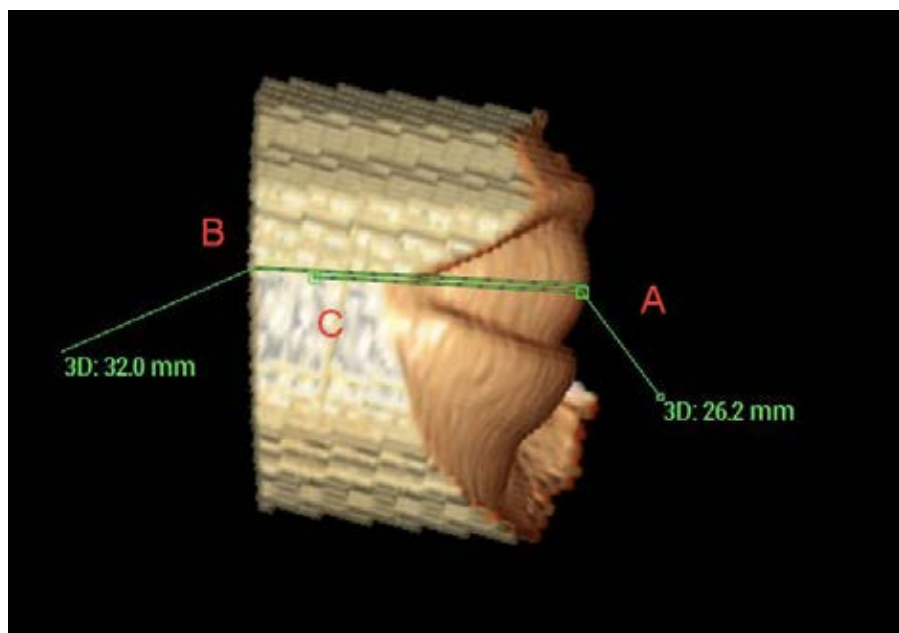


Рис. 31. МСКТ. 3D-реконструкция в мягкотканном режиме. Измерение величины экзофтальма правой орбиты (отрезок АВ), длина предполагаемого экзофтальма после операции (отрезок АС).



Рис. 32. Измерение объема удаленной орбитальной клетчатки во время операции: внутренняя декомпрессия орбиты

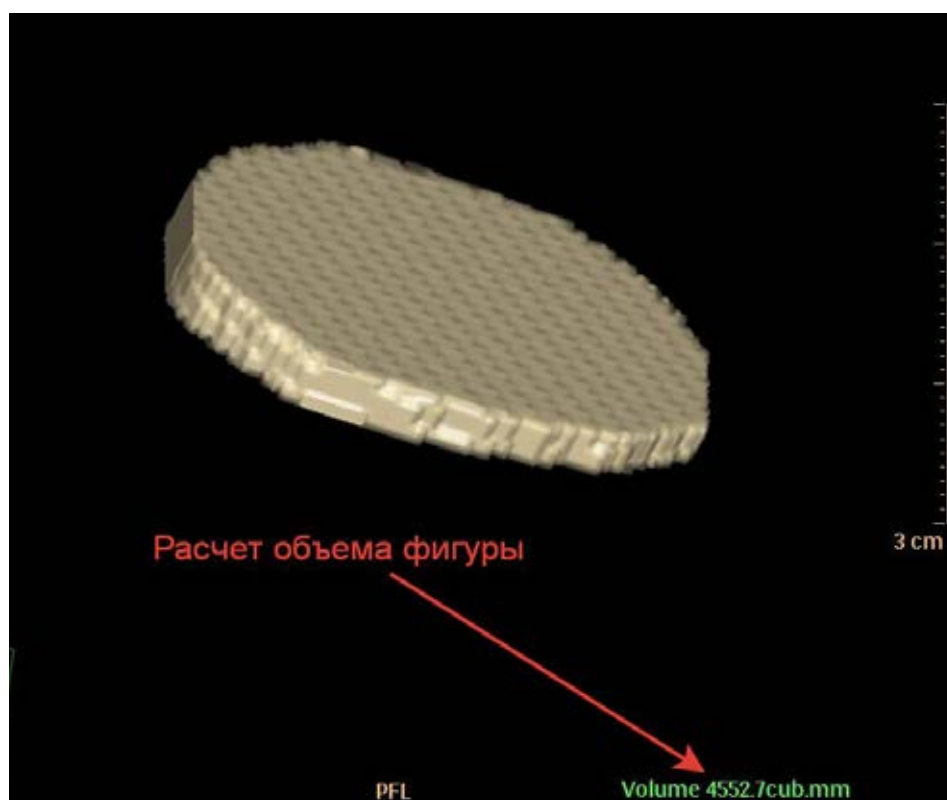


Рис. 33. МСКТ. 3D реконструкция в мягкотканном режиме. Объем жировой клетчатки, рассчитанный при помощи стандартных программ МСКТ, который необходимо удалить во время операции.

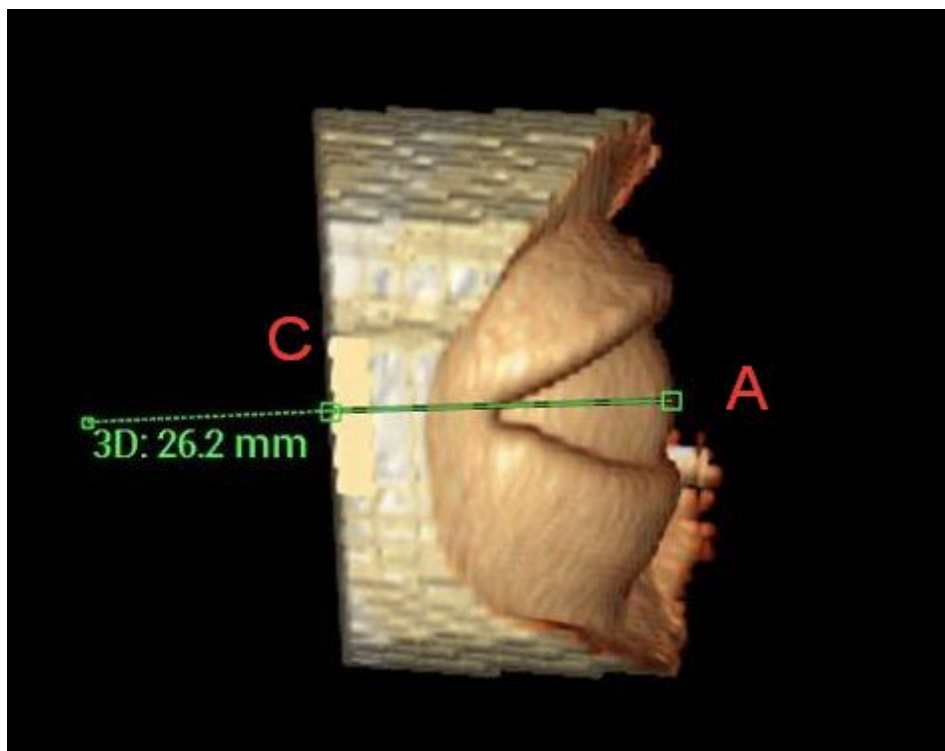


Рис. 34. МСКТ. 3D реконструкция в мягкотканном режиме. Измерение величины экзофтальма правой орбиты через 6 мес. после операции (отрезок AC).



Рис. 35. Фото. Патент РФ № 2642543 от 25.01.2018 г. (с приоритетом от 15.05.2017 г.)

**3.2.2. Результаты до- и послеоперационного обследования
пациентов с помощью МСКТ с учетом планирования объемов удаляемых
тканей орбиты**

Нами было обследовано и проанализировано 122 орбиты, 62 пациента с ЭОП, которым были выполнены внутренние декомпрессии орбиты (рис. 36). Декомпрессии выполнялись трансконъюнктивальным доступом (рис. 37).

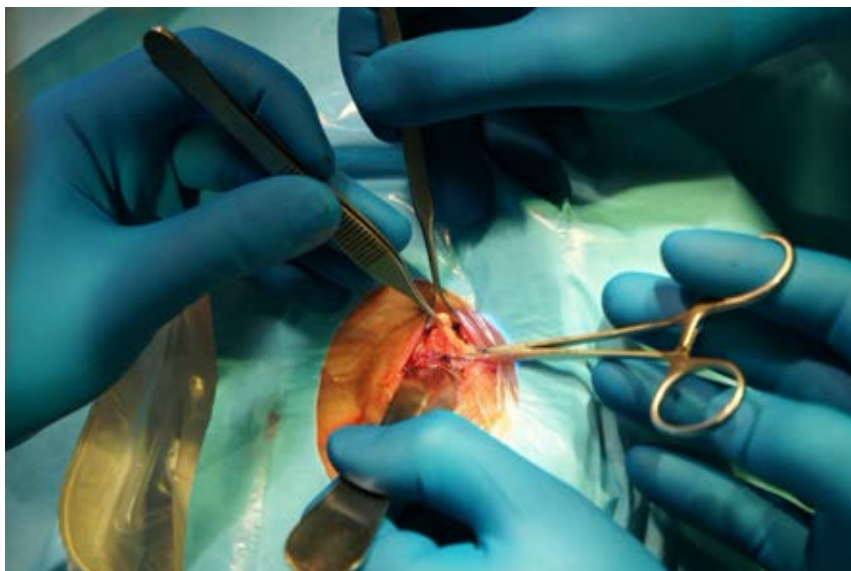


Рис. 36. Фото. Удаление орбитального жира у пациента с липогенной формой ЭОП.

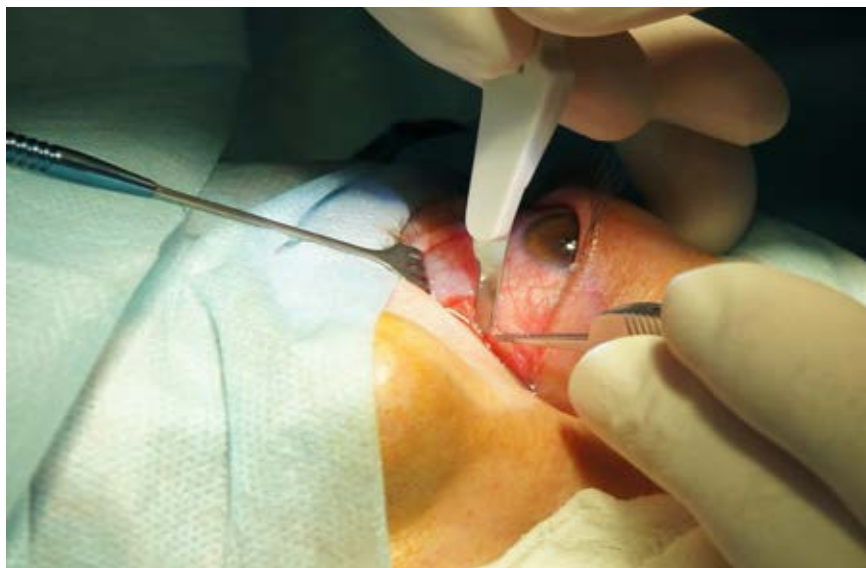


Рис. 37. Фото. Трансконъюнктивальный доступ к нижним отделам орбитальной жировой клетчатки

Среднее значение предоперационного экзофтальма, рассчитанного по нашей методике, составило $25 \pm 2,5$ мм. Рассчитывая по разработанной методике объем удаляемой жировой клетчатки (среднее значение $3,3 \pm 0,9$ мл), мы учитывали форму ЭОП, величину экзофтальма и статистические данные ранее прооперированных пациентов. Объем удаленной жировой клетчатки в ходе операции полностью совпадал с рассчитанным по методике объемом.

Рассчитанное по методике послеоперационное выстояние глазного яблока (среднее значение $21,7 \pm 2,2$ мм), которое мы получили при планировании незначительно отличалось от фактического результата послеоперационного экзофтальма (среднее значение $21,7 \pm 2,2$ мм), который мы получили в результате расчетов контрольного исследования МСКТ через 6 месяцев. Уровень статистической значимости рассчитанный согласно t-критерия Стьюдента планируемого послеоперационного экзофтальма по отношению к фактическому послеоперационному экзофтальму составил 0,98, т.к. $p > 0,05$ можно утверждать, что группы не отличаются и статистически значимых различий не выявлено. Погрешность расчетов составила в среднем $0,1 \pm 0,1$ мм. В результате выполненных оперативных вмешательств экзофтальм уменьшился на $3,3 \pm 0,9$ мм (табл. 5). Коэффициент корреляции между удаленными объемами жировой клетчатки и величинами на которую уменьшился экзофтальм равен $r = 0,44$, т.е. можно говорить о том, что эти величины связаны (сила связи умеренная).

Таблица 5

Данные обследования пациентов на КТ до и после операции

№ п/п	Экзофтальм до операции (мм)	Рассчитанный по методике объем жировой клетчатки (мл)	Рассчитанный по методике послеоперационный экзофтальм (мм)	Удаленный объем жировой клетчатки в ходе операции (мл)	Послеоперационный экзофтальм через 6 мес. (мм)	Погрешность расчетов (мм)	Экзофтальм уменьшился (мм)
1	32,0	4,5	26,2	4,5	26,2	0,0	5,8

2	33,0	4,9	27,8	4,9	27,8	0,1	5,2
3	28,2	5,8	23,1	5,8	22,8	0,3	5,4
4	28,6	3,5	25,8	3,5	25,6	0,2	3,0
5	21,5	2,4	19,2	2,4	19,1	0,1	2,4
6	21,4	2,4	19,1	2,4	19,1	0,0	2,3
7	29,6	2,7	27,7	2,7	27,5	0,2	2,1
8	28,9	2,4	26,8	2,4	26,8	0,0	2,1
9	21,8	2,7	19,0	2,7	19,0	0,0	2,8
10	21,7	2,7	18,9	2,7	19,0	0,1	2,7
11	18,7	2,5	16,3	2,5	16,3	0,0	2,4
12	18,6	2,5	16,2	2,5	16,1	0,1	2,5
13	23,1	2,9	20,5	2,9	20,3	0,2	2,8
14	22,7	2,5	20,4	2,5	20,4	0,0	2,3
15	27,0	3,0	24,0	3,0	24,0	0,0	3,0
16	27,8	3,8	24,1	3,8	24,1	0,0	3,7
17	24,8	2,5	22,3	2,5	22,5	0,2	2,3
18	24,2	2,0	22,2	2,0	22,3	0,1	1,9
19	27,6	4,8	23,1	4,8	22,9	0,2	4,7
20	25,3	2,5	22,8	2,5	22,8	0,0	2,5
21	27,6	3,0	24,5	3,0	24,7	0,2	2,9
22	26,9	2,4	24,5	2,4	24,5	0,0	2,4
23	23,4	3,0	19,5	3,0	19,8	0,3	3,6
24	23,1	2,6	19,5	2,6	19,5	0,0	3,3
25	25,6	2,8	22,7	2,8	22,7	0,0	2,9
26	26,2	3,5	22,7	3,5	22,7	0,0	3,5
27	22,7	2,5	20,4	2,5	20,4	0,0	2,3
28	23,9	2,1	21,9	2,1	22,0	0,1	1,9
29	27,0	4,4	23,1	4,4	22,9	0,2	4,1
30	24,7	2,1	22,8	2,1	22,8	0,0	1,9
31	24,5	2,2	22,2	2,2	22,2	0,0	2,3
32	24,2	2,0	22,2	2,0	22,3	0,1	2,0
33	27,0	3,2	24,0	3,2	23,8	0,2	3,2
34	27,8	4,0	24,0	4,0	23,8	0,2	4,0
35	23,3	3,0	20,0	3,0	20,3	0,3	3,0
36	23,0	2,6	20,0	2,6	20,3	0,3	2,7
37	27,2	3,2	24,0	3,2	23,8	0,2	3,4
38	28,0	4,0	24,0	4,0	23,9	0,1	4,1

39	24,5	2,5	22,0	2,5	22,1	0,1	2,4
40	23,9	2,0	22,0	2,0	22,0	0,0	1,9
41	25,0	4,0	21,0	4,0	21,0	0,0	4,0
42	25,8	4,8	21,0	4,8	21,0	0,0	4,7
43	24,8	2,9	22,0	2,9	22,2	0,2	2,6
44	24,2	2,4	22,0	2,4	22,1	0,1	2,1
45	30,3	5,6	25,0	5,6	25,0	0,0	5,3
46	30,0	5,3	25,0	5,3	25,0	0,0	5,0
47	28,2	4,8	23,0	4,8	22,9	0,1	5,3
48	28,4	5,0	23,0	5,0	23,0	0,0	5,4
49	27,1	3,0	24,0	3,0	24,2	0,2	2,9
50	27,5	3,4	24,0	3,4	24,3	0,3	3,2
51	24,4	2,3	20,0	2,3	20,0	0,0	4,4
52	24,2	2,0	20,0	2,0	20,0	0,0	4,2
53	21,9	2,9	19,0	2,9	19,0	0,0	2,9
54	21,8	2,8	19,0	2,8	19,0	0,0	2,8
55	22,7	3,5	19,0	3,5	19,3	0,3	3,4
56	22,6	3,5	19,0	3,5	19,1	0,1	3,5
57	23,1	2,9	20,0	2,9	20,1	0,1	3,0
58	22,7	2,5	20,0	2,5	20,0	0,0	2,7
59	21,8	2,7	19,0	2,7	19,0	0,0	2,8
60	21,6	2,6	19,0	2,6	19,0	0,0	2,6
61	24,2	3,5	21,0	3,5	21,0	0,0	3,2
62	24,6	3,8	21,0	3,8	21,0	0,0	3,6
63	25,3	5,0	20,6	5,0	20,8	0,2	4,5
64	26,6	3,0	24,0	3,0	24,0	0,0	2,6
65	25,9	2,4	24,0	2,4	24,0	0,0	1,9
66	23,6	3,8	20,0	3,8	19,8	0,2	3,8
67	23,3	3,5	20,0	3,5	20,0	0,0	3,3
68	26,2	3,2	23,0	3,2	22,5	0,5	3,7
69	27,0	4,0	23,0	4,0	22,5	0,5	4,5
70	30,6	5,3	25,0	5,3	25,2	0,2	5,5
71	28,9	3,6	25,0	3,6	25,0	0,0	3,9
72	22,5	4,7	18,0	4,7	18,1	0,1	4,4
73	23,3	3,0	20,0	3,0	20,3	0,1	3,0
74	23,0	2,6	20,0	2,6	20,3	0,2	2,7
75	26,5	3,2	24,0	3,2	23,7	0,3	2,8

76	27,3	4,0	24,0	4,0	23,9	0,1	3,4
77	24,5	2,5	22,0	2,5	22,0	0,0	2,5
78	24,2	2,2	22,0	2,2	22,0	0,0	2,2
79	25,7	4,0	22,0	4,0	22,0	0,0	3,7
80	26,0	4,2	22,0	4,2	22,0	0,0	4,0
81	23,0	3,2	20,0	3,2	20,0	0,2	3,0
82	23,9	4,1	20,0	4,1	20,1	0,1	3,8
83	25,0	4,0	21,0	4,0	21,0	0,0	4,0
84	25,8	4,8	21,0	4,8	21,0	0,0	4,7
85	24,8	4,0	21,0	4,0	21,2	0,2	3,6
86	24,2	3,4	21,0	3,4	21,0	0,0	3,2
87	22,6	3,9	19,0	3,9	19,0	0,0	3,6
88	23,1	4,2	19,0	4,2	19,1	0,1	4,0
89	21,4	3,7	18,0	3,7	18,1	0,1	3,3
90	22,5	4,9	18,0	4,9	17,9	0,1	4,6
91	23,1	3,3	20,0	3,3	20,0	0,0	3,1
92	22,7	2,8	20,0	2,8	20,0	0,0	2,7
93	27,0	4,0	23,5	4,0	23,5	0,0	3,5
94	26,2	3,1	23,5	3,1	23,6	0,1	2,6
95	24,8	3,1	22,0	3,1	22,0	0,0	2,8
96	24,2	2,4	22,0	2,4	22,0	0,0	2,2
97	25,0	3,0	22,0	3,0	22,3	0,2	2,7
98	25,3	3,3	22,0	3,3	22,1	0,1	3,2
99	27,7	4,0	24,0	4,0	24,2	0,2	3,5
100	27,0	3,3	24,0	3,3	24,0	0,0	3,0
101	23,2	3,0	19,5	3,0	19,5	0,0	3,7
102	22,9	2,6	19,5	2,6	19,5	0,0	3,4
103	22,0	3,2	19,0	3,2	19,1	0,1	2,9
104	23,2	4,4	19,0	4,4	19,0	0,0	3,2
105	24,8	3,7	21,0	3,7	21,1	0,1	3,7
106	24,0	3,0	21,0	3,0	20,9	0,1	3,1
107	26,3	4,4	22,0	4,4	21,9	0,1	4,4
108	25,4	3,4	22,0	3,4	21,8	0,2	3,6
109	24,3	4,3	20,0	4,3	20,3	0,3	4,0
110	23,0	3,0	20,0	3,0	20,0	0M	3,0
111	28,0	4,2	24,0	4,2	23,8	0,2	4,2
112	26,8	3,0	24,0	3,0	23,8	0,2	3,0

113	24,1	2,2	22,0	2,2	22,0	0,0	2,1
114	25,0	3,0	22,0	3,0	22,0	0,0	3,0
115	25,0	2,0	23,0	2,0	23,0	0,0	2,0
116	27,3	4,4	23,0	4,4	23,2	0,2	4,1
117	23,0	3,1	20,0	3,1	20,0	0,0	3,0
118	23,9	4,2	20,0	4,2	20,0	0,0	3,9
119	24,9	3,0	22,0	3,0	22,0	0,0	2,9
120	26,8	5,0	22,0	5,0	22,0	0,0	4,8
121	25,2	3,5	22,0	3,5	22,2	0,2	3,0
122	24,0	2,2	22,0	2,2	22,1	0,1	1,9
Ср. знач.	25+/-2,5	3,3+/-0,9	21,7+/-2,2	3,3+/-0,9	21,7+/-2,2	0,091	3,3+/-0,9

По результатам выполненного исследования можно сделать вывод, что методика расчетов орбитального жира, который необходимо удалить во время операции внутренней декомпрессии орбиты при ЭОП, имеет высокую достоверность и может применяться в клинической практике.

3.3. Хирургическая методика декомпрессии орбиты у пациентов с ЭОП с использованием ультразвукового оборудования

Методикой костной декомпрессии с использованием ультразвукового скальпеля были прооперированы пациенты со смешанной формой ЭОП в количестве 3-х человек, 6 орбит (рис. 38). Всем пациентам ранее выполнялась внутренняя декомпрессия орбиты с недостаточным эффектом. В дальнейшем пациентам с смешанной формой ЭОП при выстоянии глазного яблока более 27 мм выполнялась одномоментная операция костной декомпрессии совместно с внутренней, но данные пациенты в исследование не вошли.



Рис. 38. Пациент К. смешанная форма ЭОП. а – фото через 1 год после выполнения двусторонней внутренней декомпрессии орбиты, б – МСКТ в аксиальной плоскости через 1 год после двусторонней внутренней декомпрессии орбиты.

Второй этап (костная декомпрессия) выполнялся не ранее чем через 1 год после выполнения внутренней декомпрессии орбиты. Всем пациентам выполнили резекцию латеральной стенки орбиты с применением пьезоножа Misonix BoneScalpel (регистрационное удостоверение от 23.05.2011 №ФСЗ 2011/09755) (рис. 39). Используемые параметры пьезоножа Misonix BoneScalpel, подобраны эмпирическим путем с учетом инструкции по применению аппарата.



Рис. 39. Аппарат для пьезохирургии Misonix BoneScalpel

Обработка операционного поля стандартным методом. Доступ к латеральной стенке выполняли транскутанно. Разрез кожи выполняли от наружного угла глаза длиной 2-3 см (рис. 40), тупо раздвинув мягкие ткани (рис. 41), пьезоножом (табл. 7) резецировали латеральную стенку (рис. 42) вместе с блоком орбитальной части большого крыла клиновидной кости и выделением небольшого участка твердой мозговой оболочки средней черепной ямки.

Таблица 6.

Технические параметры аппарата для пьезохирургии Misonix
BoneScalpel

Пьезонож Misonix BoneScalpel	
Характеристики	Показатели
Мощность ультразвука	100%
Скорость ирригации	12 мл/мин
Аспирация жидкости	50%



Рис. 40. Фото. Разрез кожи от наружного угла глаза.



Рис. 41. Фото. Обеспечение доступа к латеральной стенке орбиты.



Рис. 42. Фото. Резецирование латеральной стенки пьезоножом
Misonix BoneScalpel

В результате резецирования наружной стенки операционную рану ушили послойно. Наложена бинокулярная давящая повязка. Контрольное обследование проводили через 6 месяцев (рис. 43).



Рис. 43. Пациент К. смешанная форма ЭОП через 6 месяцев после двусторонней костной декомпрессии (резекции латеральной стенки с использованием пьезоножа). а – фото, б – МСКТ в аксиальной плоскости.

Подводя итог, можно сказать следующее: использование пьезоножа при выполнении костной декомпрессии больным с ЭОП безопасно, позволяет дозированно выполнять костную резекцию. Также при резекции наружной стенки с помощью пьезоножа формируется ровный край с минимальной травматизацией глубжележащих мягких тканей.

3.4. Характеристика пациентов с ЭОП в послеоперационном периоде

Всем пациентам после выполнения операции внутренней декомпрессии орбиты накладывали давящую бинокулярную повязку на 3 суток, внутримышечно назначали антибиотики и гормональную терапию. Местно пациенты получали комбинированные капли антибиотик с дексаметазоном и кератопротектор. Пациентам 3-4 раза в день выполняли перевязку. В раннем послеоперационном периоде все пациенты отмечали затуманенность зрения, у 9 пациентов с смешанной формой ЭОП и 3 пациентов с липогенной отмечали

хемоз конъюнктивы в течение 3-5 дней. При выраженном болевом синдроме пациентам назначали анальгетики.

В течение месяца пациенты получали местно комбинированные капли антибиотик с дексаметазоном. Через 1 месяц после операции пациентам определяли остроту зрения, измеряли внутриглазное давление, исследовали поля зрения, выполняли контрольное МСКТ. В результате данного обследования при смешанной форме течения ЭОП отмечали уменьшение экзофтальма с $27,6 \pm 2,0$ мм до $24,9 \pm 1,3$ мм, улучшение остроты зрения от $0,82 \pm 0,2$ до $0,93 \pm 0,14$, внутриглазное давление снизилось с $22 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $20 \pm 1,2$ мм рт. ст. Число орбит с ограничением объема движения глазного яблока сократилось с 27 до 26 орбит, при этом объем движения во всех случаях увеличился, но сохранилось ограничение движения глазных яблок к виску из 15 в 14 орбитах, к носу осталось на том же уровне и составляет 22 орбиты, кверху количество уменьшилось с 8 до 6 и книзу с 16 до 9 орбит. Отмечали улучшение полей зрения во всех глазах в разной степени от уменьшения относительных скотом до расширения полей зрения, из которых в 7 из 28 глазах поля зрения восстановились до показателей нормы. Явления лагофтальма к моменту осмотра отсутствовали во всех случаях.

При контрольном осмотре пациентов с липогенной формой ЭОП через 1 месяц после операции также наблюдали уменьшение экзофтальма с $23,7 \pm 1,6$ мм до $21,1 \pm 1,5$ мм, повышение остроты зрения отмечали, но на показатели среднего значения не отразилось и составило $0,99 \pm 0,04$, пониженная острота зрения отмечается в 5 случаях, из которых в двух случаях отметили улучшение остроты зрения, а в 3 глазах острота зрения снижена за счет начальной стадии катаракты. Внутриглазное давление снизилось с $21 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $20 \pm 1,2$ мм рт. ст. Также отмечали расширение границ поля зрения у всех четырех глаз, имеющих дооперационные дефекты, из них в трех глазах при обследовании дефекты полей зрения не выявлены. Ограничение движения к носу глазного яблока в единственном случае регрессировало, но не полностью.

При контрольном осмотре через 6 месяцев после операции, выполняли тот же объем исследований. При оценке состояния пациентов со смешанной формой ЭОП при МСКТ исследовании отмечали регресс экзофтальма до $24,2 \pm 1,3$ мм, среднее значение остроты зрения повысилось до $0,95 \pm 0,14$, внутриглазное давление снизилось в единичных случаях и на средний показатель не повлияло ($20 \pm 1,2$ мм рт. ст.). Количество орбит, в которых объем движения глазного яблока снижен, сократилось с 26 до 21 орбит, однако и в оставшихся орбитах объем движения увеличился, но сохранилось ограничение движения глазных яблок, по сравнению с предыдущим осмотром, к виску из 14 в 11 орбитах, к носу из 23 в 19, кверху осталось на прежнем уровне и составило 6 орбит и книзу с 9 до 8 орбит. При диагностике полей зрения у 20 пациентов сохранились дефекты поля зрения.

Во время обследования пациентов с липогенной формой течения ЭОП через 6 месяцев после операции отмечали уменьшение экзофтальма с $21,1 \pm 1,5$ мм до $20,6 \pm 1,5$ мм, острота зрения составила $1,0 \pm 0,02$, пониженная острота зрения зафиксирована в 3 случаях за счет сопутствующей глазной патологии (начальной катаракты), внутриглазное давление снизилось с $20 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $19 \pm 1,3$ мм рт. ст. Дефекты поля зрения на момент осмотра отмечали лишь при обследовании одного глаза, однако и в нем отметили положительная тенденция по сравнению с контрольным осмотром, проведенном через 1 месяц после операции. Ограничений движений глазного яблока при контрольном осмотре не отмечали (рис. 44).

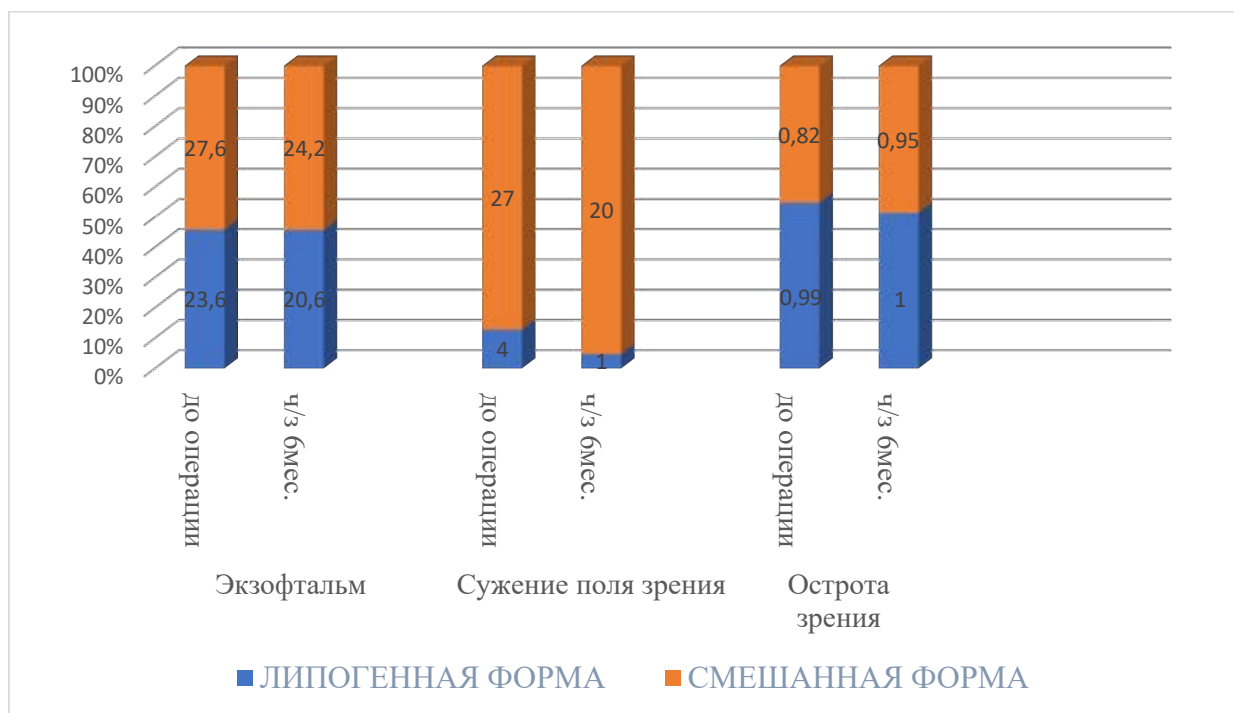


Рис. 44. Оценка эффективности внутренней декомпрессии орбит (абс.)

Средние показатели экзофтальма в послеоперационном периоде наблюдения через 1 месяц уменьшились с 25,0 мм до 22,2 $\pm$ 2,3 мм, через 6 месяцев до 21,7 $\pm$ 2,2 мм. Острота зрения повысилась с 0,94 $\pm$ 0,14 до 0,97 $\pm$ 0,09 через 1 месяц наблюдения и до 0,98 $\pm$ 0,08 через 6 месяцев. Снижение внутриглазного давления с 21 $\pm$ 1,2 мм рт. ст. отмечали на всем протяжении послеоперационного периода, его средние показатели через 1 месяц наблюдения составили 20 $\pm$ 1,2 мм рт. ст., а через 6 месяцев 19 $\pm$ 1,3 мм рт. ст.

3.5. Алгоритм обследуемого пациента с ЭОП, планируемого на декомпрессию орбиты

При обследовании пациента и подготовке его к оперативному лечению тщательно собрали анамнез, отсутствие прогрессирования экзофтальма в течение последних 6 месяцев, сопутствующая соматическая патология и перенесенные операции. Также уточняли отсутствие положительной динамики у пациентов при медикаментозном лечении.

Затем пациенту выполняли офтальмологическое обследование, с целью определения показаний для хирургического вмешательства, а именно наличие симптомов оптической нейропатии и/или глазодвигательных нарушений.

Выполняли МСКТ исследование пациента, лежа на спине, позиционирование осуществлялось по лазерным меткам в трех взаимно перпендикулярных проекциях, с центральной фиксацией взгляда по описанной выше методике.

Данные МСКТ в аксиальной плоскости всегда дополняли мультипланарными реконструкциями в корональной и сагиттальной плоскостях и построением 3D моделей с использованием стандартного программного обеспечения аппарата. В результате МСКТ исследования определяли форму ЭОП. Пациентов с мышечной формой мы в работу не включали.

Пациентам с липогенной формой и смешанной формами производятся измерения величины экзофтальма и расчет объема мягких тканей, который необходимо удалить из орбиты по разработанной нами методике. Пациентам с липогенной и смешанной формой при величине экзофтальма менее 27,0 мм рекомендуется выполнять внутреннюю декомпрессию орбиты; со смешанной формой и величиной экзофтальма более 27,0 мм рекомендуется выполнять комбинированную операцию (внутренняя и костная декомпрессии орбит). При комбинированной операции, первоначально, выполняется внутренняя декомпрессия, определяется объем удаленной орбитальной клетчатки, выполняется расчет уменьшения выстояния глазного яблока и в зависимости от этого определяется объем костной декомпрессии.

После выполнения оперативного вмешательства пациентам накладывается бинокулярная давящая повязка на сутки и назначается антибактериальная и противовоспалительная терапия (рис. 45).

Контрольное обследование пациентов выполняется через 6 месяцев.



Рис. 45. Алгоритм обследования пациента с ЭОП, планируемого на декомпрессию орбиты

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Обсуждение полученных результатов эксперимента

На гистологических препаратах в результате проведенного исследования и оценки опытной и контрольной лопаток кроликов после выполнения остеорезекций ультразвуковым скальпелем и бормашинкой следует отметить более выраженное воспаление мягких тканей с контрольной стороны в первые 7-21 суток, что проявилось более выраженным отеком, плотной инфильтрацией и отложениями гемосидерина. А также, отмечалась созревание волокнистой соединительной ткани и замедленная пролиферация по сравнению с противоположной стороной.

Воспалительный процесс и последующая регенерация костной ткани проходили без существенных отличий с обеих сторон. На выходе из опыта незрелые костные балки с обеих сторон с их сопоставимыми характеристиками формировались одинаково (толщина, минерализация, степень зрелость и структурность).

Проведенный эксперимент показал, что использовать ультразвуковой скальпель на плоских костях удобно и безопасно. Он создает меньшее воспаление окружающих тканей и самой кости. Сравнивая его с диодным лазером, в работе А.В. Кравченко (2006), после воздействия которого в остром опыте определялся фестончатый край с зоной фотокарбонизации (обугливания) и в дальнейшем на 7-е и 21-е сутки, использование ультразвукового скальпеля не давало признаков инфильтрационного воспаления в остром опыте, в дальнейшем развивалось неспецифическое воспаление [26].

В итоге данного исследования можно сделать вывод, что использование ультразвукового скальпеля вызывает меньший воспалительный процесс в послеоперационном периоде на 7-21 сутки, по сравнению с бормашиной. При работе бормашиной происходит большая травматизация окружающих тканей,

в результате наматывания мягких тканей и неконтролируемого воздействия на мягкие ткани, находящиеся под плоской костью. Края костного окна сформированного в результате воздействия ультразвукового скальпеля получаются более ровные, а ширина разреза уже.

4.2. Обсуждение полученных результатов при использовании ультразвукового инструментария при эндокринной офтальмопатии

При хирургическом лечении пациентов с мышечной и смешанной формами ЭОП при резекции костных стенок мы использовали ультразвуковой скальпель.

Одним из первых использовать аппарат пьезохирургии на стенках орбиты предложил С.N. Czyz et al. Данная аппаратура использует пьезоэлектрический эффект для генерирования ультразвуковых колебаний при операциях на костной ткани с минимальным риском пореза и повреждения мягких тканей [118]

Самый простой и доступный вариант для вмешательства на стенках орбит является костный выкусыватель пистолетного типа по Керрисону, данный инструмент безопасен и легко контролируем в использовании, но процесс формирования костного окна очень трудоемкий и в результате его применения формируется неровный костный край [46], что в сравнении с пьезоножом является значительным недостатком.

Еще один из наиболее часто встречающихся методов резекции костей орбиты – использование микрошейверного инструментария, который позволяет резецировать стенку орбиты эндоназально, в полном объеме, аккуратно, быстро и точно под визуальным контролем в труднодоступном месте [7, 40, 53, 66, 69]. Но по сравнению с пьезоножом, имеется риск повреждения мягких тканей, как в виде наматывания рядом лежащих, так и травматизация глубжележащих при внезапной остеоперфорации, что может

привести к осложнениям в виде кровотечений или нарушению функций мышц глаза и придаточного аппарата.

4.3. Обсуждение полученных результатов при планировании внутренней декомпрессии орбиты

Нами было обследовано и проанализировано 122 орбиты, 62 пациента с отечным экзофтальмом при ЭОП, которым были выполнены внутренние декомпрессии орбиты. Двум пациентам выполнена односторонняя декомпрессия орбиты, в связи с тем, что у одного из них отмечался односторонний экзофтальм, а у второй – ранее была выполнена внутренняя декомпрессия орбиты на парном глазу и она обратилась для косметической операции. Среднее значение экзофтальма, рассчитанного по нашей методике, составило $25 \pm 2,5$ мм. При планировании удаляемого объема (среднее значение $3,3 \pm 1,0$ мл), мы учитывали форму течения ЭОП, исходную величину выстояния глазного яблока и статистические данные ранее прооперированных пациентов. Объем удаляемой жировой клетчатки в ходе операции полностью совпадал с планируемым объемом. Предполагаемый послеоперационный экзофтальм (среднее значение $21,3 \pm 3,5$ мм), который мы получили при планировании незначительно отличался от фактического результата послеоперационного экзофтальма (среднее значение $21,7 \pm 2,2$ мм), который мы получили в результате расчетов контрольного исследования МСКТ через 6 месяцев. Уровень статистической значимости рассчитанный согласно t-критерия Стьюдента планируемого послеоперационного экзофтальма по отношению к фактическому послеоперационному экзофтальму составил 0,98, т.к. $p > 0,05$ можно утверждать, что группы не отличаются и статистически значимых различий не выявлено. Погрешность расчетов составила в среднем $0,1 \pm 0,1$ мм. В результате выполненных оперативных вмешательств экзофтальм уменьшился на $3,3 \pm 0,9$ мм (табл. 5). Коэффициент корреляции между удаленными объемами жировой клетчатки и

величинами на которую уменьшился экзофтальм равен $\rho=0,44$, т.е. можно говорить о том, что эти величины связаны (сила связи умеренная).

Проработав и изучив литературные данные нами установлено, что О.Ю. Яценко в 2013 году в своей научной работе опубликовал расчеты объемов костной орбиты, жировой клетчатки и других мягкотканых структур, но данная методика очень трудоемка и требует дополнительного оборудования, также она не применима при одномоментной двусторонней декомпрессии или при анофтальмическом синдроме [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭОП проявляется в виде нарастающего или стабильного экзофтальма с нарушением двигательной функции глазного яблока и ретракцией век, компрессией зрительного нерва и как следствие снижением зрения [5]. Основным методом лечения ЭОП в настоящий момент - медикаментозный с дополнительным применением лучевой терапии и возможными различными хирургическими вмешательствами. При недостаточной эффективности консервативного лечения или появления осложнений на фоне медикаментозной терапии ЭОП, прибегают к хирургическим пособиям, одним из которых является декомпрессия орбиты. В литературе данное вмешательство описано в двух видах – внутренняя (жировая) и костная декомпрессии. Под внутренней декомпрессией орбиты подразумевают частичную резекцию жировой клетчатки орбиты из хирургических пространств. При костной декомпрессии выполняется резекция одной или нескольких стенок орбиты в результате чего увеличивается полость орбиты. Каждая из этих методик имеет свои как достоинства, так и тяжелые интра- и послеоперационные осложнения [2].

Впервые операция костной декомпрессии была представлена в работах J. Dollinger в 1890 г [241]. И с того времени инструментарий для выполнения костной декомпрессии претерпел множественные изменения.

По данным современной литературы, в настоящий момент предлагается большой выбор инструментов для хирургических вмешательств на костных структурах орбит. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Использование фрезы оказывает меньшую травму, в сравнении с долотом или ультразвуковой пилой [63]. Низкочастотные ультразвуковые инструменты позволяют формировать отверстия в кости любого размера и формы с ровными краями [39, 44, 62], но происходит нагрев наконечника инструмента при длительной непрерывной работе [6]. Использование пьезоинструментов в

офтальмологии служит перспективным направлением, так как снижает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Для оценки эффективности современного оборудования, провели экспериментальное исследование 6 кроликам рода «Шиншилла», которым выполнили 12 оперативных вмешательств в условиях операционной на лопаточной кости с обеих сторон. С правой стороны (опытная сторона) выполнялась формирование «костного окна» 1 x 1 см ультразвуковым костным скальпелем MISONIX, слева (контрольная сторона) бормашиной.

Все животные распределены на три группы по двое животных в каждой, в зависимости от срока выведения из опыта. Сроки определены в соответствии с фазами течения раневого процесса и регенерации костной ткани - в сроки через 7, 21, 60 дней (Н. С. Сердюченко, 1965; A. Pine, R. van Heyningen, 1968; Г.И. Лаврищева, 1996).

Для оценки воздействия инструментарием во время операции и в послеоперационном периоде на костную ткань и близлежащие мягкие ткани, был забран материал для морфологического исследования в процессе выполнения эксперимента или в сроки выведения кроликов из опыта. Для этого иссекали область костного отверстия с окружающими её мягкими тканями и данный материал фиксировали в нейтральном формалиновом растворе 10%.

Формирование блока, резку, окраску выполняли стандартным способом. Срезы формировали с помощью трепана толщиной 5-8 мкм по ходу остеотомического канала. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином. Далее выполняли световую микроскопию с последующим фотографированием в цифровом формате JPEG с увеличением x200.

В результате чего провели сравнительный анализ морфологического ответа и времени оперативного вмешательства при использовании ультразвукового скальпеля и бормашины для выполнения остеоперфораций

По результатам проведенного нами эксперимента можно утверждать, что при выполнении остеоперфораций ультразвуковой скальпель по сравнению с

другими используемыми медицинскими инструментами с этой целью имеет преимущество. А именно, процесс формирования костного окна легче контролируется как мануально (при этом края остеотомического отверстия получались более ровные и не отмечалось сколов костей), так и визуально (нет облака костной пыли). Для формирования костного окна с использованием ультразвукового скальпеля потребовалось меньше времени по сравнению с бормашиной и происходит меньшая травматизация окружающих тканей в зоне операции. В послеоперационном периоде отмечался менее выраженный воспалительный процесс послеоперационной раны.

После проведенного эксперимента нами проведены оперативные вмешательства 3-ем пациентам (6 орбит) с эндокринной офтальмопатией, смешанной формой. Которым выполнили резекцию латеральной стенки орбиты с применением пьезоножа Misonix BoneScalpel. Подводя итог, можно сделать заключение, что данные эксперимента соответствуют результатам использования данного прибора при выполнении костной декомпрессии орбиты пациентам с эндокринной офтальмопатией.

Вторая часть нашей работы, была посвящена повышению эффективности проведения операции внутренней декомпрессии орбит у больных с эндокринной офтальмопатией. Одним из первых операцию внутренней декомпрессии орбиты описал в 1979 г. М.Н. Johnson [152]. Суть данного вмешательства заключается в эвакуации орбитальной жировой клетчатки из наружного и внутреннего хирургических пространств [38]. В дальнейшем были предложены и описаны различные варианты выполнения данной операции [15,162]. Внутренняя декомпрессия орбиты более щадящая методика, по сравнению с костной декомпрессией, но при выполнении данной операции также могут возникать послеоперационные осложнения, самое частое из которых - диплопия, в том числе развивающаяся за счет разного выстояния в передне-заднем направлении глазных яблок.

Для снижения частоты возникновения послеоперационных осложнений, в последнее время ученые всего мира большое внимание уделяют расчетам

объемов содержимого орбиты, используя современное диагностическое оборудование [12, 106, 116, 169, 236]. Однако, многие методики трудоемки, дорогостоящие и/или требуют использования дополнительного оборудования или специально подготовленного персонала.

Для снижения частоты послеоперационных осложнений, а также для повышения качества оказания медицинской помощи, перед нами стояла задача разработки доступной и легкоосвояемой методики расчета избыточного объема мягких тканей орбиты. Для этого было обследовано 62 пациента (122 орбиты) с ЭОП, которым выполнялась внутренняя декомпрессия орбиты. Показаниями к оперативному лечению явился экзофтальм с признаками оптической нейропатии. Из всех пациентов 43 человека (84 орбиты) имели липогенный вариант течения ЭОП и 19 человек (38 орбит) – смешанный. Мышечная форма из исследования была исключена. У всех пациентов ЭОП находилась в стадии ремиссии не менее 6 месяцев.

Пациенты были разделены на контрольную и основную группы. Контрольной группе была выполнена внутренняя декомпрессия орбиты и на основании данных этой группы была разработана методика МСКТ-расчетов и планирования объемов удаляемых тканей орбиты и опытная группа которым выполнялось оперативное вмешательство учитывая разработанную методику.

Контрольная группа включала в себя 26 человек (52 орбиты), 8 мужчин и 18 женщин, в возрасте 43 ± 7 лет. Состояла она из 11 пациентов (22 орбиты) с смешанной формой течения ЭОП и 15 (30 орбит) с липогенной. Экзофтальм до операции у данной группы составил $26,5 \pm 2,2$ мм, в ходе операции было удалено $3,4 \pm 1,0$ мл орбитальной жировой клетчатки, послеоперационный экзофтальм рассчитанный через 6 месяцев при контрольном осмотре на МСКТ исследовании составил $23,2 \pm 1,7$ мм. Во время обработки материалов при разработке методики для получения послеоперационного экзофтальма величиной $23,2 \pm 1,7$ мм, в ходе оперативного вмешательства необходимо было удалить $3,4 \pm 1,0$ мл.

Основная группа состояла из 36 человек (70 орбит), 4 мужчины и 32 женщины в возрасте $40 \pm 5,8$ лет. Состояла она из 7 пациентов (14 орбит) с смешанной формой течения ЭОП и 29 (56 орбит) с липогенной. Предоперационный экзофтальм составил $23,9 \pm 2,0$ мм. При планировании операции с использованием разработанной методики стремились получить в послеоперационном периоде выстояние глазного яблока приближенного к нормальному положению глазного яблока в орбите (16 – 22 мм), в результате чего предполагалось удаление $3,3 \pm 0,8$ мл орбитальной жировой клетчатки и выстояние глазного яблока через 6 месяцев после операции должно было составить $20,6 \pm 1,8$ мм. В ходе операции был удален рассчитанный объем орбитальной жировой клетчатки. Выполнив контрольные замеры через 6 месяцев после операции экзофтальм составил $20,6 \pm 1,8$ мм.

При выполнении нашего исследования, мы разработали новую методику расчета избыточного объема мягких тканей орбиты пациентам с эндокринной офтальмопатией, которая позволяла определить количество жировой клетчатки для удаления во время выполнения внутренней декомпрессии орбиты с минимальной погрешностью, с использованием стандартного программного обеспечения современного компьютерного томографа, не прибегая к помощи дополнительного оборудования, не применяя сложных математических расчетов.

При использовании предложенной нами методики, оперирующий хирург совместно со специалистом лучевой диагностики сразу после исследования рассчитывали необходимый для удаления объем жировой клетчатки каждой из орбит больного для достижения симметричного положения глазных яблок в передне-заднем направлении.

Разработанная нами методика расчета объема удаляемой ткани позволяла оптимизировать объем хирургического вмешательства и планировать двустороннее декомпрессионное вмешательство одномоментно с прогнозируемым послеоперационным выстоянием глазных яблок.

В результате данной работы был предложен алгоритм обследования пациента с ЭОП, планируемого на декомпрессию орбиты, суть которого заключается в определении формы заболевания на основании МСКТ исследования. Пациентам с липогенной формой и смешанной формами производятся измерения величины экзофтальма и расчет объема мягких тканей, который необходимо удалить из орбиты по разработанной нами методике. Пациентам с липогенной и смешанной формой при величине экзофтальма менее 27,0 мм рекомендуется выполнять внутреннюю декомпрессию орбиты; со смешанной формой и величиной экзофтальма более 27,0 мм рекомендуется выполнять комбинированную операцию (внутренняя и костная декомпрессии орбит). В послеоперационном периоде накладывается бинокулярная давящая повязка и назначается противовоспалительная и антибактериальная терапия. Контрольное обследование назначается через 6 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. При проведении сравнительного анализа морфологического ответа и времени оперативного вмешательства с использованием ультразвукового скальпеля и бормашины для выполнения резекции костной ткани выявлено, что использование пьезоинструмента позволяет выполнить контролируемую резекцию плоских костных тканей 1х1 см в короткое время (среднее значение 31+/-3 сек.) с минимальной травматизацией окружающих тканей и менее выраженным воспалительным процессом.

2. На основании выполненных МСКТ-исследований разработана методика расчета избыточного патологического объема орбитальных мягких тканей у пациентов с ЭОП, которая позволяет прогнозировать величину послеоперационного смещения глазного яблока в передне-заднем направлении при выполнении внутренней декомпрессии.

3. При определении тактики хирургического лечения пациентов с ЭОП основополагающим является форма заболевания. С липогенной формой течения ЭОП пациентам рекомендуется выполнение внутренней декомпрессии орбиты. При смешанной форме выполнять внутреннюю декомпрессию орбит, при недостаточном эффекте выполнять и дозированную резекцию костных стенок орбит.

4. На основе разработанной методики определения избыточного объема мягких тканей орбиты предложен алгоритм моделирования послеоперационного положения глазного яблока в передне-заднем направлении при выполнении внутренней декомпрессии орбиты. Предложенный способ расчета патологического объема мягких тканей орбиты на основе МСКТ позволяет учитывать разницу в величинах экзофтальма при выполнении одномоментных орбитальных декомпрессий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ЭОП необходимо выполнять МСКТ исследование по предложенной методике для определения выбора методики и объема хирургического вмешательства.

2. При проведении МСКТ исследования орбит необходимо использовать следующие параметрами: толщина среза менее 1,0 мм, инкремент менее 0,5, костный фильтр, высокое разрешение. Обязательно выполнение постпроцессорной обработки изображений с построением мультипланарных и трехмерных реконструкций.

3. Использовать разработанную методики расчёта патологического объема мягких тканей орбиты на основе МСКТ при планировании внутренней декомпрессии орбит.

4. С липогенной формой течения ЭОП пациентам рекомендуется выполнение внутренней декомпрессии орбиты. При смешанной форме выполнять внутреннюю декомпрессию орбит, при недостаточном эффекте выполнять и дозированную резекцию костных стенок орбит.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭОП	–	эндокринная офтальмопатия
АОП		аутоимунная офтальмопатия
ИЛ	–	интерлейкин
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
РБК	–	ретробульбарная клетчатка
рТТГ	–	рецептор тиреотропного гормона
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФАГД	–	флюоресцентная ангиография
ЭОМ	–	экстраокулярные мышцы
ДЗН	–	диск зрительного нерва

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме / С.Э. Аветисов, С.И. Харлап, А.Г. Маркосян, Т.Н. Сафонова, В.Г. Лихванцева, И.Ю. Насникова // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 6. – С. 14-16.
2. Аубакирова, А.С. Декомпрессия орбиты как реабилитационное мероприятие при эндокринной офтальмопатии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Аубакирова Алуа Сауытбековна. – М., 2007. – 118 с.
3. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология : учеб. пособие / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М. : Медицина, 2007. 814 с.
4. Баранов, В.Г. Болезни щитовидной железы / В.Г. Баранов, В.В. Потин // Руководство по клинической эндокринологии. – Л., 1977. – С. 375-377.
5. Беловалова, И.М. Фенотипы эндокринной офтальмопатии: клиническая манифестация и томографические характеристики / И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко, Е.Г. Бессмертная, А.С. Чепурина, М.С. Шеремета, А.А. Михеенков // Проблемы Эндокринологии. – 2018. – Т. 64, №6. – С. 383-389.
6. Белоглазов, В.Г. Тридцатидвухлетний опыт применения ультразвуковой хирургической аппаратуры в дакриологии / В.Г. Белоглазов, Е.Л. Атькова, И.П. Голямина // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 57-60.
7. Бобров, Д.А. Применение микрошейвера в современной эндоназальной хирургии слёзного мешка / Д.А. Бобров, В.С. Козлов // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 83-87.
8. Боев, М.В. Клиника и лечение злокачественного эндокринного экзофтальма / М.В. Боев // Советская медицина. – 1977. – № 6. – С. 54-57.
9. Боев, М.В. Хирургический метод лечения злокачественным экзофтальмом на этапе медицинской реабилитации / М.В. Боев //

Методологические и организационные вопросы социально-трудовой реабилитации инвалидов. – М., 1977. – С. 70-72.

10. Бровкина, А.Ф. Болезни орбиты / А.Ф. Бровкина. – М. : Медицина, 1993. – 238 с.

11. Бровкина, А.Ф. КТ-признаки изменений экстраокулярных мышц при эндокринной офтальмопатии / А.Ф. Бровкина, О.Ю. Яценко, А.С. Аубакирова // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 6. – С. 17-20.

12. Бровкина, А.Ф. Методика расчета объема орбитальной клетчатки, удаляемой при декомпрессивной операции у больных с эндокринной офтальмопатией / А.Ф. Бровкина, О.Ю. Яценко, С.А. Аубакирова // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 3. – С. 24-27.

13. Бровкина, А.Ф. Профилактика и лечение синдрома «сухого глаза» при эндокринной офтальмопатии / А.Ф. Бровкина, О.Г. Пантелеева // Синдром «сухого глаза». – 2003. – № 4. – С. 21-24.

14. Бровкина, А.Ф. Рациональные подходы к комплексному лечению эндокринной офтальмопатии / А.Ф. Бровкина // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. – М., 1998. – С. 134-135.

15. Бровкина, А.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии / А.Ф. Бровкина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 5. – С. 52-54.

16. Бровкина, А.Ф. Состояние зрительного нерва при отечном экзофтальме, осложненном оптической нейропатией (данные КТ-исследований) / А.Ф. Бровкина, Г.Г. Кармазановский, О.Ю. Яценко, Ш. Мослехи // Медицинская визуализация. – 2008. – № 3. – С. 74-77.

17. Бровкина, А.Ф. Эндокринная офтальмопатия / А.Ф. Бровкина. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2004. – 176 с.

18. Бровкина, А.Ф. Эндокринная офтальмопатия / А.Ф. Бровкина. – М. : ГЭОТАР-мед, 2008. – 178 с.

19. Бровкина, А.Ф. Эндокринная офтальмопатия: реальность и перспективы / А.Ф. Бровкина // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т 5, № 2. – С. 31-34.
20. Вальский, В.В. Компьютерная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения заболеваний органа зрения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08, 14.00.19 / Вальский Владимир Владиславович. М., 1998. – 195 с.
21. Вальский, В.В. Томографические признаки различных форм эндокринной офтальмопатии / В.В. Вальский, О.Г. Пантелеева, А.П. Тишкова, С.Г. Бережнова // Сахарный диабет и глаз : материалы науч.-практ. конф. – М., 2006. – С. 300-303.
22. Воробьев, И.И. Каталитические антитела в медицине: Специфическая деградация аутоантигенов и новые подходы к инаktivации патогенов / И.И. Воробьев, Н.А. Пономаренко, А.В. Решетняк, О.М. [Дурова](#), В.К. Мысиков, С.В. [Сучков](#), А.Г. Габибов // Молекулярная медицина. – 2004. – № 3. – С. 48-55.
23. Груша, Я.О. Морфологические изменения конъюнктивы при эндокринной офтальмопатии / Я.О. Груша, А.А. Федоров, Д.С. Исмаилова // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 128, № 2. – С. 24-27.
24. Груша, Я.О. Случай декомпенсации эндокринной офтальмопатии / Я.О. Груша, А.А. Каспаров, Т.Н. Киселева, Г.П. Филимонов, А.В. Зайцев, А.А. Полунина // Сахарный диабет и глаз : материалы науч.-практ. конф. – М., 2006. – С. 307-311.
25. Гусев, Г.А. Гемосорбция в сочетании с пульс-терапией в лечении эндокринной офтальмопатии / Г.А. Гусев, Н.Н. Юровская // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. – М., 1998. – С. 139-141.
26. Давыдов, Д.В. Новая методика расчета избыточного объема мягких тканей орбиты у больных с эндокринной офтальмопатией при планировании операции / Д.В. Давыдов, Д.А. Лежнев, К.А. Коновалов, Е.И. Беликова, М.Д. Пожарицкий // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 442-448.

27. Давыдов, Д.В. Эндовидеоассистированное биканаликулярное стентирование слезных путей при микроинвазивной дакриоцистиностомии / Д.В. Давыдов, А.В. Кравченко, Э.Р. Юсипова // Российская ринология. – 2004. – № 4. – С. 16-18.

28. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Ю. Свириденко, Е.А. Трошина, В.В. Фадеев, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета, П.О. Румянцев, Н.А. Петунина, Е.Н. Гринева, Л.Г. Стронгин., В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, В.В. Вальский, А.Ф. Бровкина, Д.С. Атарщиков, Е.Г. Бессмертная, Д.В. Липатов, Ю.С. Астахов, Э.И. Сейдашева, А.В. Золотарев, Л.И. Догадова // Проблемы эндокринологии. – 2015 – Т. 61, № 1. – С. 61-74.

29. Долматова, И.А. Внутренняя декомпрессия орбиты при декомпенсации эндокринной офтальмопатии / И.А. Долматова, К.Т. Сарсембекова // Актуальные вопросы офтальмологии. – Алматы, 2004. – С. 237-239.

30. Исаева, М. Антитела протеазы при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: патогенетические и клинические аспекты / М. Исаева, З. Богатырева, А. Андреева, Е. Сучкова, М. Байсугуров, Т. Элбейк, Е. Иванова, А. Короткова, А. Ноткинс, М. Пальцев, С. Сучков // Врач. – 2010. – № 2. – С. 6-10.

31. Казакова, М.Г. Пульс-терапия преднизолоном у больных с аутоиммунной офтальмопатией / М.Г. Казакова, С.В. Нарышкина, М.А. Юрьева, И.С. Еровенко, О.Г. Калмыкова // Диагностика и лечение узлового зоба. – М., 2004. – С. 151.

32. Кандрор, В.И. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В.И. Кандрор, И.В. Крюкова, И.С. Крайнова, Н.А. Мкртумова, Ю.М. Кеда, Н.Ю. Свириденко, Э.Н. Базарова, Н.В. Латкина // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 3. – С. 25-29.

33. Киршман, Я.С. К технике образования соустья между слёзным мешком и носом / Я.С. Киршман // Сборник трудов в ознаменование 40 лет научной деятельности заслуженного деятеля науки М.И. Авербаха. – М., 1935. – С. 120-122.

34. Ключко, Н.А. Аутоиммунная офтальмопатия: клинико-иммунологическая и ультрасонографическая характеристика, прогноз течения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Ключко Наталья Александровна. – Челябинск, 1999. – 24 с.

35. Колесникова, Л.Н. Новая модификация формирования соустья при дакриоцистинозостомии / Л.Н. Колесникова, Э.А. Пескова // Вестник офтальмологии. – 1997. – Т. 103, № 1. – С. 25-27.

36. Коновалов, К.А. Лечение пациентов с эндокринной офтальмопатией – варианты выполнения хирургических вмешательств / К.А. Коновалов, Д.В. Давыдов // Голова и шея. – 2017. – № 2. – С. 58-64.

37. Коновалов, К.А. Сравнительный анализ применения методик пьезохирургии и механической остеоперфорации при моделировании декомпрессии орбиты / К.А. Коновалов, Д.В. Давыдов, В.Ю. Роцин // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 10-18.

38. Кочетков, П.А. Эндоназальная эндоскопическая декомпрессия орбиты трансэтмоидальным доступом у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией / П.А. Кочетков, Н.Ю. Свириденко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 26-31.

39. Краснов, М.М. О принципах и возможностях применения низкочастотного ультразвука в офтальмохирургии / М.М. Краснов, И.П. Голямина, И.П. Танеева, И.Н. Субботина // Вестник офтальмологии – 1969. – № 5. – С. 20-26.

40. Красножён, В.Н. Клинико-диагностические принципы эндоназальной хирургии воспалительной патологией носа и околоносовых

пазух : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.04 / Красножен Владимир Николаевич. – М., 2001. – 223 с.

41. Кузнецова, А.В. Эндокринная офтальмопатия : учеб. пособие / А.В. Кузнецова, Е.В. Арефьева, Е.А. Волкова. – СПб., 2006. – 47 с.

42. Левченко, О.В. Рентгеновская компьютерная томография для оценки эффективности хирургической реконструкции посттравматических дефектов и деформаций глазниц / О.В. Левченко, В.В. Крылов, Д.В. Давыдов, Д.А. Лежнев, В.М. Михайлюков, Ф.А. Шарифуллин, Д.И. Костенко // Нейрохирургия. – 2014. – № 1. – С. 29-34.

43. Лихванцева В.Г. Прогнозирование активности и тяжести эндокринной офтальмопатии методом многомерного линейного регрессивного моделирования / В.Г. Лихванцева, М.С. Афанасьев, Е.А. Руденко, А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, Е.В. Коростелева, В.А. Выгодин // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 2. – С. 23-31.

44. Люткевич, В.Г. Способ эндоназальной дакриоцисториностомии с использованием электрофреззы : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Люткевич Василий Григорьевич. – М., 1994. – 110 с.

45. Максименко, А.Н. Дакриоцисториностомия ультразвуковым ножом / А.Н. Максименко // Здравоохранение Туркменистана. – 1991. – № 4 (376). – С. 16-17.

46. Малиновский, Г.Ф. Хирургическое лечение больных хроническими дакриоциститами с использованием дозирующего устройства и микрохирургической техники : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Малиновский Григорий Федорович. – Минск, 1991. – 152 с.

47. Маркосян, А.Г. Анатомо-физиологические особенности слезной железы по данным современных цифровых ультразвуковых диагностических методов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Маркосян Армида Гришаи. – М., 2007. – 138 с.

48. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. Т. 2 / М.Д. Машковский. – Харьков : Торсинг, 1998. – 688 с.

49. Мирсалимов, Ф.М. Применение дистанционной терапии в комплексном лечении злокачественного экзофтальма / Ф.М. Мирсалимов, О.М. Шахсуваров, Ш.М. Бейбутов, Ф.Х. Саидова, Н.Г. Кулиева // Диагностика и лечение узлового зоба. – М., 2004. – С. 203-204.

50. Михайлюков, В.М. Методики оценки линейных размеров глазницы и степени дислокации глазных яблок (энофтальм, гипoftальм) по данным мультиспиральной компьютерной томографии при посттравматических дефектах и деформациях костей лицевого отдела черепа / В.М. Михайлюков, А.Ю. Дробышев, О.В. Левченко, Д.А. Лежнев. – М. : Либри Плюс, 2016. – 41 с.

51. Моторный, В.В. Электрофреза для дакриоцистиномии / В.В. Моторный, П.А. Камполе // Здравоохранение Белоруссии. – 1977. – № 6. – С. 81-82.

52. Насникова, И.Ю. Пространственная объемная эхография в офтальмологической практике / И.Ю. Насникова // Медицинская визуализация. – 2003. – № 3. – С. 49-58.

53. Ободов, В.А. Варианты дакриоцистиномии с эндоскопическим контролем / В.А. Ободов, А.П. Солощенко // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. статей. – М., 2005. – С. 226-230.

54. Павлова, Т.П. Диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии в 1998 году / Т.П. Павлова, Г.А. Герасимов, Г.А. Котова, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 1. – С. 9-12.

55. Пантелеева, О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.08 / Пантелеева Ольга Геннадьевна. – М., 2007. – 47 с.

56. Пантелеева, О.Г. Эндокринная офтальмопатия у детей / О.Г. Пантелеева, А.А. Макарова, С.В. Саакян // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № S1. – С. 108-109.

57. Саакян, С.В. Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией / С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, Ф.Х. Батырбекова, О.С. Сирмайс, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина, А.Ю. Цыганков, В.И. Логинов, А.М. Буденный // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 33. – С. 18-23.

58. Саакян, С.В. Особенности клинического течения эндокринной офтальмопатии в детском возрасте / С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, О.С. Сирмайс // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – № 3. – С. 20-23.

59. Сасим, И.В. Пятилетний опыт применения декомпрессивных операций в лечении пациентов с орбитопатией Грейвса / И.В. Сасим // Здоровоохранение. – 2000. – № 9. – С. 45-49.

60. Сафонова, Т.Н. Сравнительный анализ диагностической эффективности пробы Ширмера и метода биометрии слезного мениска при нарушении слезопродукции / Т.Н. Сафонова, Е.Э. Луцевич, А.И. Лабиди // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 1. – С. 28-32.

61. Свириденко, Н.Ю. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса / Н.Ю. Свириденко, В.Г. Лихванцева, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета, К.И. Табеева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 2. – С. 23-26.

62. Субботина, И.Н. Влияние низкочастотного ультразвука на ткани глаза и возможности его применения в офтальмохирургии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1971. – 22 с.

63. Чиненов, И.М. Эндоназальная дакриоцисториностомия у детей с нарушением слёзоотведения / И.М. Чиненов, О.С. Лебедева, В.Г. Белоглазов // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 302-308.

64. Шамшинова, А.М. Функциональные симптомы поражения зрительной системы при эндокринной офтальмопатии / А.М. Шамшинова,

А.Ф. Бровкина, О.Г. Пантелеева, И.В. Зольникова, Е.В. Пономарева // Актуальные вопросы нейроофтальмологии : материалы VIII Моск. науч.-практ. нейроофтальмологической конф. – М., 2004. – С. 32-36.

65. Шахмалов, Ш.А. Дакриоциститы / Ш.А. Шахмалов, В.Г. Белоглазов. – Махачкала : Дагестанское кн. изд-во, 1969. – 149 с.

66. Шелудченко, Т.П. Наш опыт эндоназальной эндоскопической дакриоцисториностомии / Т.П. Шелудченко, А.С. Лопатин // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 312-315.

67. Шеремета, М.С. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса в зависимости от эффекта радиойодтерапии / М.С. Шеремета, Н.Ю. Свириденко, И.М. Беловалова, П.И. Гарбузов // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 17-20.

68. Шеремета, М.С. Эндокринная офтальмопатия: диагностика, особенности течения после радиойодтерапии болезни Грейвса : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Шеремета Марина Сергеевна. – М., 2011. – 28 с.

69. Шилов, М.В. Возможности эндоскопической ринохирургии в лечении посттравматических дакриостенозов / М.В. Шилов // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слёзных органов : сб. науч. ст. – М., 2005. – С. 315-318.

70. Шубин, М.Н. Значение эндомикрохирургических методов в диагностике и лечении патологии полости носа, околоносовых пазух и пограничных анатомических областей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Шубин Максим Николаевич. – М., 2003. – 182 с.

71. Щеголькова, Ю.С. К вопросу лечения эндокринной офтальмопатии / Ю.С. Щеголькова, М.И. Новых // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты. – М., 2005. – С. 212-215.

72. Эггардт, В.Ф. Орбитотомия в комплексном лечении эндокринной офтальмопатии / В.Ф. Эггардт // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12 (148). – С. 244-245.

73. Яценко, О.Ю. Заболевания орбиты и роль КТ в их диагностике : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.07 / Яценко Олег Юрьевич. – М., 2013. – 216 с.
74. Abalkhail, Sh. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy a quantitative evaluation / Sh. Abalkhail, S.A.R. Doi, K.A.S. Al-Shoumer // *Med. Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9, № 11. – P. 477-483.
75. Abramoff, M.D. Rectus extraocular muscle path and decompression surgery for Graves orbitopathy mechanism of motility disturbances / M.D. Abramoff, R. Kalmann, M.E.L. de Graaf, J.S. Stilma, M.P. Mounts // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 2. – P. 300-307.
76. Adenis, J.P. Anatomie des glandes et des voies lacrymales / J.P. Adenis, P.Y. Robert, M.P. Boncoer-Martel // *Ophtalmologie Encicl. Med. Chir.* – Paris, 1997. – P. 1-24.
77. Adenis, J.P. Is incidence of diplopia after fat removal orbital decompression a predictive factor of choice of surgical technique for Graves' ophthalmopathy" / J.P. Adenis, P. Camezind, P.Y. Robert // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2003. – Vol. 187, № 9. – P. 1649-1658.
78. Adenis, J.P. Treatment of proptosis with fat removal orbital decompression in Graves' ophthalmopathy / J.P. Adenis, P.Y. Robert, J.G.H. Lasudry, Z. Dalloul // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 8, № 4. – P. 246-252.
79. Allansmith, M.R. The immune response of the lacrimal gland to antigenic exposure / M.R. Allansmith, O.G. Gudmundsson, L.E. Hann [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 1987. – Vol. 6. – P. 921-927.
80. Anderson, R.L. Transorbital approach to decompression in Graves' disease / R.L. Anderson, J.V. Linberg // *Arch. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 99, № 1. – P. 104.
81. Alper, M.G. Pioneers in the history of orbital decompression for Graves' ophthalmopathy / M.G. Alper // [Doc. Ophthalmol.](#) – 1995. – Vol. 89, [№ 1-2](#). – P 163-171.
82. Arruga, H. Uber eine Verbesserung der Totischen operation / H. Arruga // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1928. – Vol. 81, № 2. – P. 80.

83. Bahn, R.S. Graves' ophthalmopathy / R.S. Bahn // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 726-738.
84. Bahn, R.S. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: the role of orbital thyroid-stimulating hormone receptor expression / R.S. Bahn // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.* – 2003. – Vol. 10, № 5. – P. 353-356.
85. Bailey, K.L. Customized, single-mcision, three wall orbital decompression / K.L. Bailey, R.N. Tower, R.A. Dailey // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 1-9.
86. Balazs, C. MHC class II expression in Graves' disease / C. Balazs, N.R. Farid // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 181-182.
87. Barrett, L. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease / L. Barrett, H.J. Glat, R.M. Burde, M.H. Gado // *CT-Radiology.* – 1988. – Vol. 167. – P. 503-507.
88. Bartalena, L. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO / L. Bartalena, L. Baldeschi, A. Dickinson [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 3. – P. 273-285.
89. Bartalena, L. Management of Graves' ophthalmopathy reality and perspectives / L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci // *Endocrinol. Rev.* – 2000. – Vol. 21. – P. 168-199.
90. Bartalena, L. Treating severe Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, A. Pinchera // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 521-536.
91. Bartley, G.B. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy / G.B. Bartley, C.A. Gorman // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 119, № 6. – P. 792-795.
92. Bartley, G.B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota / G.B. Bartley // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1994. – Vol. 92. P. 477-588.

93. Ben Simon, G.J. Bilateral decompression retinopathy after orbital decompression surgery / G.J. Ben Simon, R.A. Goldberg, J.D. McCann // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, № 12. – P. 1605-1606.
94. Ben Simon, G.J. Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy / G.J. Ben Simon, H.M. Syed, R. Douglas [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 6. – P. 1145-1147.
95. Ben Simon, G.J. Simultaneous orbital decompression and correction of upper eyelid retraction versus staged procedures in thyroid-related orbitopathy / G.J. Ben Simon, A.M. Mansury, R.M. Schwarcz [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112, № 5. – P. 923-932.
96. Bijlsma, W.R. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline / W.R. Bijlsma, M.P. Mourits // Orbit. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 83-91.
97. Birchall, D. Graves' ophthalmopathy: intracranial fat prolapsed on CT images as an indicator of optic nerve compression / D. Birchall, K.L. Goodall, J.L. Noble, A. Jackson // Radiology. – 1996. – Vol. 20. – P. 123-127.
98. Boehm, B.O. HLA-DR-B3 gene alleles in Caucasian patients with Graves disease / B.O. Boehm, P. Kuhol, B.J. Manfras // Clin. Invest. – 1992. – Vol. 70. – P. 956-960.
99. Brauer, V.F. Treatment of Graves' ophthalmopathy with oral or intravenous corticosteroids / V.F. Brauer, G.H. Scholz // Med. Klin. (Munich). – 2004. – Vol. 99, № 2. – P. 71-76.
100. Braverman, L.E. The thyroid: a Fundamental and clinical text / L.E. Braverman, R.D. Utiger. – 9th ed. – Philadelphia : Lippicott Williams Wilkins 2005. – P. 474-485.
101. Breil, P. Transpalpebral versus combined transpalpebral and endonazal decompression in Graves disease / P. Breil, S. Pitz, G. Kahaly, W. Mann // 96th DOG Annual Meeting. – S.l., 1998.
102. Bron, A.J. The Doyne lecture. Reflections on the tears / A.J. Bron // Eye. – 1997. – Vol. 11. – P. 583-602.

103. Bulow, P.I. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure / P.I. Bulow, P. Laurberg, N. Knudsen [et al.] // Clin. Endocr. – 2005. – Vol. 62, № 6. – P. 713-720.
104. Burch, H.B. Graves ophthalmopathy current concepts regarding pathogenesis and management / H.B. Burch, L. Wartofsky // Endocr. Rev. – 1993. – Vol. 14, № 6. – P. 747-793.
105. Byun, J.S. Quantitative analysis of orbital soft tissues on computed tomography to assess the activity of thyroid-associated orbitopathy / J.S. Byun, N.J. Moon, J.K. Lee // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255, № (2). – P. 413-420.
106. Cai, Q.Y. A novel method for quantitative measurement of orbital fat volume based on magnetic resonance images / Q.Y. Cai, Z.Y. Chen, W. Jiang [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 1248-1251.
107. Carrasco, J.R. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy a comparison of surgical techniques / J.R. Carrasco, I. Castillo, J.R. Bilyk [et al.] // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 188-191.
108. Cawood, T. Recent developments in thyroid eye disease / T. Cawood, P. Monarty, D. O'Shea // Br. Med. J. – 2004. – Vol. 329. – P. 385-390.
109. Chen, B. Transantral orbit decompression to malignant ophthalmopathy B. Chen, P. Shen, S. Ym, G. Ke // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. – 1999. – Vol. 13, № 11. – P. 493-494.
110. Chiarelli, A. The plastic surgeon and Graves disease / A. Chiarelli // Ann. Ital. Chir. – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 315-319.
111. Choe, C.H. Comparison of lateral and medial orbital decompression for the treatment of compressive optic neuropathy in thyroid eye disease / C.H. Choe, R.I. Cho, V.M. Elner // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 4-11.

112. Choi, H.Y. Aesthetic problems of eye protrusion in Orientals / H.Y. Choi, J.S. Park // Springer-Verlag Heidelberg. – 1999. – Vol. 22, № 7. – P. 308-312.
113. Ciric, J. Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids / J. Ciric, M. Zarkovic, M. Stojanovic [et al.] // Crp. Arh. Celok Lek. – 2000. – Vol. 128, № 5-6. – P. 179-183.
114. Clauser, L.C. Rationale of treatment in Graves' ophthalmopathy / L.C. Clauser, M. Galie, E. Sarti, V. Dallera // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 108, № 7. P. 1880-1894.
115. Clauser, L.C. Surgical decompression in endocrine orbitopathy. Visual evoked potential evaluation and effect on the optic nerve / L.C. Clauser, R. Tieghi, M. Galie [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. 2012. Vol. 40 (7). P. 621-625.
116. Comerci, M. Semiautomatic regional segmentation to measure orbital fat volumes in thyroid-associated ophthalmopathy. A validation study / M. Comerci, A. Elefante, D. Strianese[et al.] // Neuroradiol. J. – 2013. – Vol. 26. – P. 373-379.
117. Cruz, A.A. Orbital decompression a comparison between transfix/transcaruncular inferomedial and coronal inferomedial plus lateral approaches / A.A. Cruz, V.R. Leme // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2003. – Vol. 19, № 6. – P. 440-445.
118. Czyz, C.N. Piezosurgery in External Dacryocystorhinostomy / C.N. Czyz, A.M. Fowler, J.J. Dutton [et al.] // Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 69-71.
119. Danesh-Meyer, H.V. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy / H.V. Danesh-Meyer, P.J. Savino, V. Deramo [et al.] // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, № 1. – P. 145-150.
120. De Bellis, A. Extraocular muscle antibodies and the occurrence of ophthalmopathy in Graves disease / A. De Bellis, S. Perrino, C. Coronella [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 60. – P. 694-698.
121. Dev, S. Decrease in intraocular pressure after orbital decompression for thyroid orbitopathy / S. Dev, K.F. Damji, C.M. DeBacker [et al.] // Can. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 33, № 6. – P. 314-319.

122. Dickinson, A.J. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment / A.J. Dickinson, P. Perros // Clin. Endocrinol. – 2001. – Vol. 55. – P. 283-303.

123. Ebner, R. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinoone / R. Ebner, M.H. Devoto, D. Weil [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 1380-1386.

124. Enzmann, D.R. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography / D.R. Enzmann, S.S. Donaldson, J.P. Kris // J. Comput. Ass. Tomogr. – 1979. – № 3. – P. 815-819.

125. Ettl, A. Die Orbitadekompression bei endokriner Orbitopathie Indikationen, Techniken, Ergebnisse und Komplikationen / A. Ettl // Klein. Monatsbl. Augenheilkd. – 2004. – Vol. 221. – P. 922-926.

126. Fatourech, V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options / V. Fatourech // Am. J. Clin. Dermatol. – 2005. – № 6. – P. 295-309.

127. Fatourech, V. Transfrontal orbital decompression after failure of transantral decompression in optic neuropathy of Graves' disease / V. Fatourech, G.B. Bartley, J.A. Gamty [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1993. – Vol. 68, № 6. – P. 552-555.

128. Feldon, S.E. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy: extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy / S.E. Feldon, C.P. Lee, S.K. Muramatsu, J.M. Weiner // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 213-215.

129. Ferreira, M.C. Surgical treatment of endocrine exophthalmos by removal of orbital fat clinical experience / M.C. Ferreira, P.J. Tuma, M.P. Costa [et al.] // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. – 2002. – Vol. 57, № 5. – P. 217-222.

130. Fichter, N. Orbital decompression in thyroid eye disease / N. Fichter, R.F. Guthoff, M.P. Schittkowski // ISRN Ophthalmol. – 2012. – Vol. 2012. – ID739236 P.1-12.

131. Fung, S. Thyroid orbitopathy / S. Fung, R. Malhotra, D. Selva // Aust. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 32, № 8. – P. 615-620.
132. Giaconi, J. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy / J. Giaconi, M. Kazim Rho, C. Pfaff // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 18. – P. 177-182.
133. Ginsberg, J. Diagnosis and menegement of Graves' Disease / J. Ginsberg // Can. Med. Ass. J. – 2003. – Vol. 168, № 5. – P. 575-585.
134. Gleicher, N. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? / N. Gleicher, D. Barad, A. Weghofer // Autoimmun. Rev. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 42-45.
135. Gockeln, R. Minimal invasive decompression of the orbit m Graves' orbitopathy / R. Gockeln, R. Winter, F. Sistani [et al.] // Strabismus. – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 251-259.
136. Goh, M.S. Orbital decompression in Graves' orbitopathy efficacy and safety / M.S. Goh, A.A. McNab // Intern. Med. J. – 2005. – Vol. 35, № 10. – P 586-591.
137. Gola, R, The adipose tissue of the orbit. Anatomic classification, therapeutic deductions / R. Gola, J.P. Carreau, A. Faissal // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1995. – Vol. 96, № 3. – P 123-136.
138. Goldberg, R.A. Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy / R.A. Goldberg, J.D. Perry, V. Hortaleza, J.T. Tong // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2000. – Vol. 16, № 4. – P. 271-277.
139. Gorman, C.A. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy / C.A. Gorman // Thyroid. –1998. – № 8. – P. 539-543.
140. Graham, S.M. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease / S.M. Graham, C.L. Brown, K.D. Carter [et al.] // Laryngoscope. – 2003. – Vol. 113, № 7. – P. 1206-1209.
141. Grenzebach, U.H. Development of ocular motility following modified 3-wall decompression of the orbita in endocrine orbitopathy for functional and

rehabilitative indication / U.H. Grenzebach, U. Schnorbus, T. Büchner [et al.] // *Klin. Monbl Augenheilkd.* – 2003. – Vol. 220, № 5. – P 345-351.

142. Gwynup, G. Effect of exophtalmos of various methods of treatment of G.D / G. Gwynup, A.N. Elias, M.S. Anscher // *JAMA.* – 1982. – Vol. 247. – P. 2136. – 2138.

143. Hala, A.S. Color Doppler imaging of orbital vasculature in thyroid orbitopathy: correlation to clinical and B-scan ultrasonographic findings / A.S. Hala, E. Azizy, S. Hatem // *Med. J. Cairo. Univ.* – 2005. – Vol. 73, № 1. – P. 1-8.

144. Halle, D. Intranasale Tranensackoperation bei einen Sangling von Monaten zur Entfernung Hineigegelittenen Daursonde. Die internasalie. Tranensackoperation und ihre Erfolge / D. Halle // *Berl. Kl. Woch.* – 1918. – P. 11-14.

145. Hart, R.H. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy L predicts treatment outcome / R.H. Hart, P. Kendall-Taylor, A. Crombie, P. Perros // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 328-336.

146. Heinemann, F. Experimental and histological investigations of the bone using two different oscillating osteotomy techniques compared with conventional rotary osteotomy / F. Heinemann, I. Hasan, C. Kunert-Keil [et al.] // *Ann. Anat.* 2012. Vol. 194, № 2. – P. 165-170.

147. Heufelder, A. Thyroid-associated eye disease / A. Heufelder, W. Joba // *Strabismus.* – 2000. – № 2. – P.101-111.

148. Heufelder, A.E. Advances in Thyroid Eye Disease / A.E. Heufelder, L.C. Hofbauer, H. Schworm // *International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association.* – S.l., 1998.

149. Heufelder, A.E. Graves ophthalmopathy – pathogenesis, diagnosis and therapy / A.E. Heufelder, L.C. Hofbauer, H.D. Schworm // *Medizinische Welt.* – 1999. – Vol. 48. P. 230-238.

150. Jackson, R. Ophthalmopathy after neck irradiation therapy for Hodgkin's disease / R. Jackson, C. Rosenberg, R. Kleinmann // Cancer Treat. Rep. – 1979. – Vol. 63. – P. 1393-1395.
151. Jiang, W. Calculation of orbital fat volumes for determining treatment timing for thyroid-associated ophthalmopathy / W. Jiang, Q.Y. Cai, Z.F. Li [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 640-645.
152. Johnson, M.H. Anterior orbitotomy / M.H. Johnson // Ophthalmic. Surg. – 1979. – Vol. 10, № 11. – P. 69-73.
153. Jones, B. Changes in cytokine production during pregnancy in patients with Graves' disease / B. Jones, L. Kwok, A. Kung // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, № 8. – P. 701-707.
154. Kacker, A. "Balanced" orbital decompression for severe Graves' orbitopathy technique with treatment algorithm / A. Kacker, M. Kazim, S. Trokel, L.G. Close // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – Vol. 128, № 2. – P. 228-235.
155. Kahaly, E.G. Endocrine Ophthalmopathy: Molecular, Immunological and Clinical Aspects / E.G. Kahaly. – Basel, 1993. – P. 112-122.
156. Kahaly, G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy / G.J. Kahaly // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145. – P. 112-113.
157. Kahaly, G. Recent interdisciplinary diagnosis and therapy of endocrine orbitopathy / G. Kahaly, G. Forster, S. Pitz [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. 1997. – Vol. 122, № 1-2. – P. 27-32.
158. Kahaly, G. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy / G. Kahaly, M. Diaz, M. Just [et al.] // Thyroid. – 1995. – № 5. – P. 107-111.
159. Kakizaki, H. The importance of rim removal in deep lateral orbital wall decompression / H. Kakizaki, Y. Takahashi, A. Ichinose [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 5. – P. 865-869.
160. Kalmann, R. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy / R. Kalmann, M.P. Mounts, J.P. van-der-Pol, L. Koomneef // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81, № 1. – P. 41-45.

161. Kazim, M. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy / M. Kazim, R.A. Goldberg, T.J. Smith // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, № 3. – P. 380-386.
162. Kazim, M. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression / M. Kazim, S.L. Trokel, G. Acaroglu, A. Elliott // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84, № 6. – P. 600-605.
163. Kendler, D.L. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex / D.L. Kendler, J. Lipka, J. Rootman // Arch. Ophthalmol. – 1993. – № 111. – P. 197-201.
164. Khoo, D.H. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy / D.H. Khoo, S.C. Ho, L.L. Seah [et al.] // Thyroid. – 1999. – № 9. – P. 1175-1180.
165. Knop, N. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye / N. Knop, E. Knop // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41. – P. 1270-1279.
166. Korin, M.C. Follow-up of extended ptenonal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy / M.C. Korin, A. Ince, W. Banghard, J.M. Gilsbach // Acta Neurochir. (Wien). – 2002. – Vol. 144, № 2. – P. 113-120.
167. Kortvelesy, J.S. Orbital Graves' disease / J.S. Kortvelesy, J.S. Kennerdell // Current ocular therapy / eds: F. Fraunfelder [et al.]. – 5 ed. – Philadelphia, 2000. – P. 579-581.
168. Lazarus, J.H. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease / J.H. Lazarus // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 273-279.
169. Lee, K.H. Graded decompression of orbital fat and wall in patients with Graves' orbitopathy / K.H. Lee, S.Y. Jang, S.Y. Lee, J.S. Yoon // Korean J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 1-11.
170. Lee, T.J. Three-wall orbital decompression in Graves' ophthalmopathy for improvement of vision / T.J. Lee, M.H. Kang, J.P. Hong // J. Craniofac. Surg. – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 500-503.

171. Leone, C.R. Medial and lateral wall decompression for thyroid ophthalmopathy / C.R. Leone, K.L. Piest, R.J. Newman // *Am. J. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 108, № 2. – P. 160-166.
172. Linnet, J. Neurokirurgisk behandling af patienter med svaer thyroidea-associeret oftalmopati Transkranial tovaegs orbitadekompression / J. Linnet, L. Hegedus, P.K. Bjerre // *Ugeskr. Laeger.* – 2002. – Vol. 164, № 19. – P. 2505- 2508.
173. Liu, S.H. Adoptive transfer of experimental autoimmune dacryoadenitis in susceptible and resistant mice / S.H. Liu, D.H. Zhou, A.D. Hess // *Cell Immunol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 311-320.
174. Ludgate, M. Inducing Graves' ophthalmopathy / M. Ludgate, G. Baker // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 27. – P. 211-215.
175. Malhotra, R. A consideration of the time taken to do dacryocystorhinostomy (DCR) surgery / R. Malhotra, M. Wright, J.M. Olver // *Eye.* – Vol. 17, № 6. – P. 691-696.
176. Mann, K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy / K. Mann // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107, Suppl. 5. – P. 164-167.
177. Marcocci, C. Ablative or non-ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy? / C. Marcocci, L. Bartalena, A. Pinchera // *J. Endocrinol. Invest.* – 1998. – Vol. 21, № 7. P. 468-471.
178. Marcocci, C. 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, L. Bartalena, M.L. Tanda [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3562-3567.
179. Marcocci, C. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism / C. Marcocci, L. Bartalena, F. Bogazzi [et al.] // *Thyroid.* – 1992. – Vol. 2, № 2. – P. 171-178.
180. Mawn, L.A. Ruptured globe during orbital decompression surgery / L.A. Mawn, D.R. Jordan, R.L. Anderson // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 14, № 5. – P. 342-344.

181. May, A. Ancillary procedures in microscopic endonasal orbital decompression for thyroid-associated ophthalmopathy / A. May, A. Zubcov, U. Fries [et al.] // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2001. – Vol. 63, № 3. – P. 137-140.

182. McCord, C. Orbital decompression for Graves' disease. Exposure through lateral canthal and inferior fornix incision / C. McCord // *Ophthalmology.* – 1981. – Vol. 88, № 6. P. 533-541.

183. McNab, A.A. Orbital decompression for thyroid orbitopathy / A.A. McNab // *Aust. N.Z. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 55-61.

184. Metson, R. Reduction of diplopia following endoscopic orbital decompression the orbital sling technique / R. Metson, M. Samaha // *Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112, № 10. – P. 1753-1757.

185. Michel, O. Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy / O. Michel, N. Oberlander, A. Neugebauer [et al.] // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 400-404.

186. Michel, O. Preliminary report long-term results of transnasal orbital decompression in malignant Graves' ophthalmopathy / O. Michel, N. Oberlander, A. Neugebauer [et al.] // *Strabismus.* – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 113-118.

187. Mizokami, T. Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? / T. Mizokami, M. Salvi, J.R. Wall // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 221-229.

188. Moore, W.M. Functional and anatomic results after two types of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy: surgical and holmium laser / W.M. Moore, C.R. Bentley, J.M. Olver // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109, № 8. – P.1575-1582.

189. Morita, T. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis / T. Morita, H. Tamai, A. Oshima [et al.] // *J. Clin. Endocr. Met.* – 1990. – Vol. 71, № 4. – P. 1051-1055.

190. Mounts, Ph.M. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy / Ph.M. Mounts, R. Kalmann, I.V. Sasim // *Orbit.* – 2001. – Vol. 20, № 4. – P. 275-280.
191. Naffziger, H.C. Progressive exophthalmos following thyroidectomy; it's pathology and treatment / H.C. Naffziger // *Ann. Surg.* – 1931. – Vol. 94, № 4. – C. 582-586.
192. Naik, M.N. Interpretation of computed tomography imaging of the eye and orbit: a systematic approach / M.N. Naik, K.L. Tourani, G.C. Sekhar, S.G. Honavar // *Indian J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 50. – P. 339-353.
193. Naik, V.M. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms / V.M. Naik, M.N. Naik, R.A. Goldberg [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 215-226.
194. Neigel, J.M. [et al.] Dysthyroid optic neuropathy / J.M. Neigel, J. Rootman, R.I. Belkin [et al.] // *Ophthalmology.* – 1988. – Vol. 95. – P. 1515-1521.
195. Noth, D. Graves' ophthalmopathy: natural history and treatment outcomes / D. Noth, G. Gebauer, B. Muller // *Swiss Med. Wkly.* – 2001. – Vol. 131. – P. 603-609.
196. Nunery, W.R. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease / W.R. Nunery, C.W. Nunery, R.T. Martin [et al.] // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 1997. – Vol. 13, № 3. – P. 153-160.
197. Ohtsuka, K. Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy / K. Ohtsuka, A. Sato, S. Kawaguchi [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 3. – P. 285-290.
198. Ohtsuka, K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves' ophthalmopathy / K. Ohtsuka // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 124, № 4. – P. 570-572.
199. Ohtsuka, K. Results of transmedial-canthal ethmoidal decompression for severe dysthyroid optic neuropathy / K. Ohtsuka, Y. Nakamura // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 43, № 5. – P. 426-432.

200. Olivari, N. Endocrine Ophthalmopathy (surgical treatment) / N. Olivari. – Heidelberg Kaden Verlag, 2001. – 120 p.
201. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat experience with 147 operations over 5 years / N. Olivari // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1991. – Vol. 87, № 4. – P. 627-643.
202. Olivari, N. Transpalpebrale Dekompressionoperation bei endokriner Orbitopathie (Exophthalmus) / N. Olivari // *Wien Med Wochenschr.* – 1988. – Vol. 138, № 18. – P. 452-455.
203. Orbit, eyelids and lacrimal system basic and clinical science course, section 7 / *Am. Acad. Ophthalmol.* – S.l., 1997-1998. – P. 166-167.
204. O'Sullivan, N.L. Development of T cell lineages in rat lacrimal glands / N.L. O'Sullivan, C.A. Skandera, P.C. Montgomery // *Curr. Eye Res.* – 2001. – № 22. – P. 375-383.
205. Otto, E. TSH receptor in endocrine autoimmunity / E. Otto, G. Forster, K. Kuhlemann [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 14, Suppl. 15. – P. 77-84.
206. Ozgen, A. Quantitative CT of the orbit in Graves' disease / A. Ozgen, M.N. Alp, M. Ariyurek [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72, № 860. – P. 757-762.
207. Panteleeva, O.G. Morphofunctional characteristics of the retina and optic nerve in endocrine ophthalmopathy / O.G. Panteleeva, A.V. Kuroedov, A.M. Shamshinova // *Vestn. Ophtalmol.* – 2006. – Vol. 122, № 4. – P. 25-28.
208. Paridaens, D. The incidence of diplopia following coronal and translid orbital decompression in Graves orbitopathy / D. Paridaens, K. Hans, S. van-Buitenen, M.P. Mounts // *Eye.* – 1998. – Vol. 12, Pt. 5. – P. 800-805.
209. Paridaens, D.A. Efficacy and side effects of 'swinging eyelid' orbital decompression in Graves' orbitopathy a proposal for standardized evaluation of diplopia / D.A. Paridaens, A. Lie, R.J. Grootendorst [et al.] // *Eye.* – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 154-162.

210. Paridaens, D.A. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy lateral wall approach ab interno / D.A. Paridaens, K. Verhoeff, D. Bouwens, W.A. Van den Bosch // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 7. – P 775-781.

211. Pawlowski, P. Pattern visual evoked potentials in the early diagnosis of optic neuropathy in the course of Graves' ophthalmopathy / P. Pawlowski, J. Myaliwicz, M. Mrugacz // *Endoc. Pol.* – 2006. – Vol. 57, № 2. – P. 122-126.

212. Perros, P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic / P. Perros, A.L. Crombie, J.N. Matthews // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1993. – № 38. – P. 367-372.

213. Perros, P. Clinical presentation and natural history of Graves' ophthalmopathy / P. Perros, A.J. Dickinson, P. Kendall-Taylor // *Thyroid Eye Disease* / ed. R. Bahn. – Boston, 2001. – P. 119-138.

214. Perry, J.D. Transcaruncular orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy / J.D. Perry, A. Kadakia, J.A. Foster // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2003. – Vol. 19, № 5. – P. 353-358.

215. Pezato, R. Three-wall decompression technique using transpalpebral and endonasal approach in patients with Graves' ophthalmopathy / R. Pezato, M.D. Pereira, P.G. Manso [et al.] // *Rhinology.* – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 231-234.

216. Pfeilschifter, J. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption / J. Pfeilschifter, R. Ziegler // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1996. – Vol. 45. – P. 477-481.

217. Pitz, S. Orbital imaging / S. Pitz // *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach - Questions and Answers* / eds.: W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly. – Basel, 2010. – P. 57-65.

218. Rajan, K. Teprotumumab approved thyroid eye disease // *Am. Acad. Ophthalmol.* 2020. URL: <https://www.aao.org/headline/teprotumumab-approved-thyroid-eye-disease>

219. Rapoport, B. Graves' Disease: Pathogenesis and Treatment / B. Rapoport, S.M. McLachlan. – Boston, USA, 2000. – P. 242.
220. Rebuffat, S.A. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease / S.A. Rebuffat, B. Nguyen, B. Robert [et al.] // J. Clin. Endocr. Met. – 2008. – Vol. 93, № 3. – P. 929-934.
221. Regensburg, N.I. A new and validated CT-based method for the calculation of orbital soft tissue volumes / N.I. Regensburg, P.H. Kok, F.W. Zonneveld [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 5. – P. 1758-1762.
222. Remulla, H.D. Delayed orbital infection after endoscopic orbital decompression for dysthyroid orbitopathy / H.D. Remulla, R.E. Ghklich, R. Metson, P.A. Rubin // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, № 5. – P. 947-950.
223. Rizk, S.S. Bilateral simultaneous orbital decompression for Graves' orbitopathy with a combined endoscopic and Caldwell-Luc approach / S.S. Rizk, A. Papageorge, L.A. Liberatore, E.H. Sacks // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 122, № 2. – P. 216-221.
224. Roberts, C.J. Strabismus following endoscopic orbital decompression for thyroid eye disease / C.J. Roberts, M.F. Murphy, G.G. Adams, V.J. Lund // Strabismus. – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 163-171.
225. Rodahl, E. Kirurgisk behandling av endokrm oftalmopati / E. Rodahl, J. Seland, J. Olofsson [et al.] // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 1999. – Vol. 119, № 12. – P. 1737-1742.
226. Rodien, P. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies / P. Rodien, A.M. Madec, J. Ruf [et al.] // J. Clin. Endocr. Met. – 1996. – Vol. 81, № 7. – P. 2595-2600.
227. Rose, G.E. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression a condition suggesting cause for idiopathic “imploding antrum” (silent sinus) syndrome / G.E. Rose, V.J. Lund // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110, № 4. – P. 819-826.

228. Rosen, S.D. Lymphocyte homing: progress and prospects / S.D. Rosen // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1989. – № 1. – P. 913-919.
229. Rubin, PA.D. Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy / PA.D. Rubin, L.M. Watkins, Sh. Rumelt [et al.] // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 11. – P. 2061-2064.
230. Rundle, F.F. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy / F.F. Rundle, C.W. Wilson // *Clin. Sci.* – 1945. – Vol. 5. – P. 177-194.
231. Russo, V. Incidence and treatment of diplopia after three-wall orbital decompression in Graves ophthalmopathy / V. Russo, G. Querques, V. Primavera, N. Delle Noci // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 2004. – Vol. 41, № 4. – P. 219-225.
232. Sakamoto, Y. A pitfall of decompression for severe exophthalmos: role of the posterior wall of the maxillary sinus / Y. Sakamoto, H. Nakajima, I.J. Tamada [et al.] // *Craniofac. Surg.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 1348-1350.
233. Schaefer, S.D. Endoscopic and transconjunctival orbital decompression for thyroid-related orbital apex compression / S.D. Schaefer, P. Soliemanzadeh, D.A. Deila-Rocca [et al.] // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113, № 3. – P. 508-513.
234. Schick, U. Decompression of endocrine orbitopathy via an extended extradural ptenonal approach / U. Schick, W. Hassler // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2005. – Vol. 147, № 2. – P. 143-149.
235. Sellan-Franceschini, S. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal Orbital decompression in Graves disease / S. Sellari-Franceschini, S. Berrettini, A. Santoro [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 133, № 2. – P. 185-189.
236. Shen, J. Establishment of MRI 3D Reconstruction Technology of Orbital Soft Tissue and Its Preliminary Application in Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy/ J. Shen, W. Jiang, Y.S. Luo [et al.] // *Clinical Endocrinology* – 2018. – Vol. 88, № 5. – P. 637-644.

237. Shepard, K.G. Balanced orbital decompression for Graves'ophthalmopathy / K.G. Shepard, P.S. Levin, D.J. Terns // *Laryngoscope*. – 1998. – Vol. 108, № 11, Pt. 1. – P. 1648-1653.
238. Shortt, A.J. Ocular ischaemic syndrome in thyroid eye disease, confirmed using magnetic resonance angiography / A.J. Shortt, T. Fulcher, D. Conroy // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 1302-1303.
239. Smith, J.G. Hormonal effects on aged human sebaceous glands / J.G. Smith, F.R. Brunot // *Acta Derm. Venereol.* – 1961. – № 41. – P. 61-65.
240. Smith, T.J. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update / T.J. Smith // *J. Endocrinol. Invest.* – 2010. – Vol. 33. – P. 414-421.
241. Smith, T.J. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy / T.J. Smith, G.J. Kahaly, D.G. Ezra [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1748-1761.
242. Soares-Welch, C.V. Optic neuropathy of Graves disease results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients / C.V. Soares-Welch, V. Fatourech, G.B. Bartley [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, № 3. – P. 433-441.
243. Souza, A.D. Extraocular muscle quantification using mathematical morphology: a semi-automatic method for analyzing muscle enlargement in orbital diseases / A.D. Souza, E.E. Ruiz, A.A. Cruz // *Comput. Med. Imaging Graph.* – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 39-45.
244. Spielman, A.C. Complications des decompressions orbitaires osseuses transpalpebrales pour orbitopathie thyroïdienne / A.C. Spielman, T. Maalouf, T. Malet, J.L. George // *J. Fr. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 22, № 2. – P. 194-202.
245. Stacchi, C. Micromorphometric analysis of bone blocks harvested with eight different ultrasonic and sonic devices for osseous surgery / C. Stacchi, F. Berton, G. Turco [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 44, № 9. – P. 1143-1151.

246. Stannard, L. Orbital decompression surgery for thyroid eye disease implications for anaesthesia / L. Stannard, R.M. Slater, B. Leatherbarrow // *Eur. J. Anaesthesiology*. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 183-189.

247. Stiglmayer, N. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with Graves' ophthalmopathy / N. Stiglmayer, R. Mladina, M. Tomic [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 318-322.

248. Szucs-Farkas, Z. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? / Z. Szucs-Farkas, J. Toth, E. Balazs // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 179, № 4. – P. 1005-1010.

249. Tallstedt, L. Surgical treatment of thyroid eye disease / L. Tallstedt // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8, № 5. – P. 447-452.

250. Toti, E. Dacryocystorhinostomia / E. Toti // *Clin. Med. Firenze*. – 1904. – № 10. – P. 383-385.

251. Tremolada, C. The "Triple Technique" for treating stable Graves' ophthalmopathy / C. Tremolada, M.A. Tremolada // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1997. – Vol. 100. – P. 40-48.

252. Trokel, S. Orbital fat removal decompression for Graves' orbitopathy / S. Trokel, M. Kaztm, S. Moore // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100, № 5. – P. 674-682.

253. Tveten, S. Orbitadekompression in der Behandlung der endokrinen Orbitopathie / S. Tveten, C. Mohr, J. Esser // Springer-Verlag Heidelberg. – 1998. – Vol. 2, № 7. – P. 102-106.

254. Ulualp, S.O. Course of proptosis in patients with Graves' disease after endoscopic orbital decompression / S.O. Ulualp, B.M. Massaro, R.J. Toohill // *Laryngoscope*. – 1999. – Vol. 109, № 8. – P. 1217-1222.

255. Unal, M. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves' ophthalmopathy do we really need to remove the third wall / M. Unal, F. Leri, O. Konuk, B. Hasanreisoglu // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2003. – Vol. 19, № 2. – P. 112-118.

256. Vercellotti, T. Technological characteristics and clinical innovations of piezoelectric bone surgery / T. Vercellotti // *Minerva Stomatol.* – 2004. – Vol. 53, № 5. – P. 207-214.
257. Villanueva, R. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology / R. Villanueva, A. Inzerillo, V. Tomer [et al.] // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10, № 9. – P. 791-798.
258. Wasnich, R.D. Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease / R.D. Wasnich, F.C. Grumet, R.O. Payne // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. – Vol. 37. – P. 703-713.
259. Wenz, R. Extraocular muscle enlargement after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy / R. Wenz, M. Levme, A. Putterman [et al.] // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 1994. – Vol. 10, № 1. – P. 34-41.
260. West, J.M. A window resection of the nasal duct in cases of stenosis / J.M. West // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1924. – Vol. 12. – P. 654-658.
261. Wiedle, G. Current concepts in lymphocyte homing and recirculation / G. Wiedle, D. Dunon, B.A. Imhof // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2001. – № 38. – P. 1-31.
262. Wiersinga, W.M. Clinical assessment of patients with Grave's orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researches / W.M. Wiersinga, P. Perros, G.J. Kahaly [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 207-2011.
263. Wiersinga, W.M. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy / W.M. Wiersinga, T. Smit, R. van der Gaag [et al.] // *Ophthal. Res.* – 1989. – Vol. 21. – P. 73-82.
264. Wiersinga, W.M. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy / W.M. Wiersinga, L. Bartalena // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 855-860.

265. Wong, R.J. Bilateral nasolacrimal duct obstruction managed with endoscopic technique / R.J. Wong, R.E. Gliklich, R.A. Rubin [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 1988. – Vol. 124. – P. 703-706.
266. Wotherspoon, A.C. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva / A.C. Wotherspoon, S. Hardman-Lea, P.G. Isaacson // J. Pathol. – 1994. – № 174. – P. 33-37.
267. Yamamoto, K. Quantitative analysis of orbital soft tissue in Graves' disease based on B-mode ultrasonography / K. Yamamoto, K. Itoh, S. Yoshida [et al.] // Endocrinol. Jpn. – 1979. – Vol. 26, № 2. – P. 255-261.
268. Yoshikawa, K. Role of rectus muscle enlargement in clinical profile of dysthyroid ophthalmopathy / K. Yoshikawa, T. Higashide, Y. Nakase // Radiology. – 1991. – Vol. 35. – P. 175-181.