

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПРУСАК ОЛЬГА ІГОРІВНА**

УДК: 617.7-002:616.441-008.63]:616-07-085](045)

**ДИСЕРТАЦІЯ**


**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І  
ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЕНДОКРИННОЇ ОРБИТОПАТІЇ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ О.І. Прусак  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Петренко Оксана Василівна, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Прусак О. І.* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищенню ефективності діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії шляхом вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання, розробки математичної моделі прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, вивчення психологічного статусу та оцінки якості життя, формування напрямків персоніфікованого лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Оптимізація діагностики, прогнозування розвитку та лікування ендокринної орбітопатії (ЕО) залишається актуальним питанням офтальмології, ендокринології та щелепно-лицьової хірургії, оскільки дана патологія впливає на якість життя, може призвести до втрати зору, що є медико-соціальною проблемою.

Сьогодні ендокринну орбітопатію розглядають як самостійне автоімунне захворювання, яке найчастіше асоціюється з хворобою Грейвса (90%), а також може спостерігатися у хворих з аутоімунним тиреоїдитом (5%) або при відсутності тиреоїдної дисфункції (5%) [Bartalena L. et al. 2021; Kahaly et al. 2018]. Захворювання типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну).

За даними літератури, ЕО зустрічається: 0,54–0,9 випадків/100 000/рік у чоловіків; 2,67–3,3 випадків/100 000/рік у жінок), частіше наявна ЕО легкого і середнього ступеня, тяжкі форми наявні в 5–6% випадків [Perros P. et al., 2015; Bartalena L. et al., 2020]. Тяжкі форми ЕО небезпечні тим, що можуть призвести

до уражень рогівки та дистироїдної оптичної нейропатії з втратою зору [Bartalena L. et al., 2021].

Згідно опублікованих даних, аналіз звернень до ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» у 2002-2012 рр., свідчив, що частіше на ендокринну орбітопатію хворіють жінки - 64,45% випадків, рідше чоловіки – 35,55%. Більшість хворих працездатного віку (75,4 - 92,19%). Щодо патології щитовидної залози, виявлено гіпертиреоз – у 68,75% пацієнтів, гіпотиреоз – у 14,45% та еутиреоз – у 16,80% відповідно [ Полякова С., Авис Каяли, 2012].

Згідно рекомендацій EUGOGO 2021 (European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy), оптимальним є мультидисциплінарний підхід до лікування з залученням ендокринолога, променевого терапевта, офтальмолога, страболога, щелепно-лицьового хірурга й офтальмопластичного хірурга після ретельної оцінки активності і тяжкості ЕО та її впливу на якість життя пацієнта. При середньоважких і дуже важких формах ендокринної орбітопатії, крім заходів, спрямованих на досягнення еутиреозу, застосовують глюкокортикоїди, променеву терапію, хірургічне лікування (реабілітаційна хірургія і декомпресія орбіти) [Bartalena L. et al., 2021].

В основі хірургічної декомпресії лежить принцип зменшення об'єму м'яких тканин орбіти (жирова декомпресія), збільшення доступного об'єму в орбіті (кісткова декомпресія стінок орбіти) або їх комбінація, що дозволяє зменшити екзофтальм на 2-17 мм і зменшити тиск на зоровий нерв [Rootman D., 2017; Tooley A. et al., 2019; Tyler M. et al., 2018]. Проте через значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти та її м'якотканинного вмісту при застосуванні стандартних підходів лікування результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятися [Kamer L. et al., 2010; 2012]. Крім того, за даними різних авторів, частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить від 9,3 до 35 % [Sellari-Franceschini S. et al., 2016; Leong S. et al., 2009; Willaert R. et al., 2019].

Оскільки ендокринна орбітопатія через автоімунні запальні зміни характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією

ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів та сполучної тканини, вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з даним захворюванням є актуальним питанням, яке висвітлено в поодиноких публікаціях. Залежно від переважаючого ураження і збільшення об'єму м'яких тканин орбіти виділяють міогенний, адипогенний або комбінований типи ЕО. Кілька авторів запропонували індекси для оцінки тяжкості або типу ЕО. Barrett et al на основі лінійних вимірюваннях діаметрів орбітальних м'язів запропонували використовувати «м'язовий індекс» тяжкості ЕО [Barrett L. et al, 1988]. Інші дослідження, які вдосконалюють цю ідею та базуються на КТ-оцінці одного чи кількох корональних зрізів, представили співвідношення «м'язи-жир» [Wiersinga W. et al, 2013] або відсоткове ранжування квадрата КТ-зрізу, зайнятого м'язами на орбітальній вершині. Проте такий підхід ускладнює порівняння отриманих результатів і не дає можливості вивчити абсолютні значення об'ємів м'яких тканин орбіти.

Саме тому на сьогодні актуальним є пошук нових можливостей для діагностики різних форм ЕО й формування персоналізованого підходу до вибору і проведення лікування, зокрема хірургічної декомпресії орбіти, з метою профілактики ускладнень. Серед сучасних трендів розвитку медицини в аспекті діагностики і планування хірургічних втручань можна відзначити використання Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing технологій, яка допомагають розв'язувати найскладніші клінічні задачі в різних галузях медицини, зокрема в щелепно-лицевій та офтальмопластичній хірургії [Cherurnyi Y. et al, 2019,2020; Hierl T. et al, 2017; Маланчук В.,2013]. За нашими відомостями, Regensburg et al. були одними з перших, хто запропонував використовувати комп'ютерне моделювання на основі КТ сегментації для розрахунку абсолютних значень об'ємів м'яких тканин орбіти [Regensburg et al., 2008].

Вивчення волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання, точний розрахунок співвідношення «жир/м'язи» для пацієнтів з ЕО у порівнянні з контрольними

показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм ЕО та визначення структур м'яких тканин орбіти найбільш відповідальних за зміни положення очного яблука та/або виникнення нейропатії зорового нерва в кожному клінічному випадку є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

У зв'язку з тим, що час для лікування пацієнтів є обмежений, адже імуносупресивні препарати найбільш ефективні в активній (запальній) фазі ЕО, і наявний ризик втрати зору, прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня є актуальним аспектом і допоможе лікарю в менеджменті даної групи пацієнтів з застосуванням персоналізованого підходу.

Крім того, за останніми рекомендаціями EUGOGO 2021, прописано необхідність визначення якості життя пацієнтів до чи після лікування, проте приділено недостатньо уваги виявленню та корекції нервово-психічних розладів у пацієнтів з ЕО, які викликані дисбалансом тиреоїдних гормонів, психологічним дискомфортом, зниженням якості життя, соціальних взаємодій і рецидивуючим перебігом захворювання. Виявлено, що в пацієнтів з середньоважкою або важкою ЕО знижені показники якості життя, можливі випадки клінічної депресії були у 26% і тривоги у 37% випадків, при цьому у 21% учасників були наявні перша і друга [Ponto K. et al., 2011; Wickwar S et al., 2015].

Тому визначення не лише оцінки якості життя, а також рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО є важливим для комплексного лікування, зокрема консультації психолога та/або психіатра.

Отже, персоналізований підхід до менеджменту хворих з ЕО для оптимізації діагностики та прогнозування розвитку захворювання необхідний для вибору оптимального лікування, підвищення якості життя хворих, прискорення періоду медико-соціальної реабілітації.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії шляхом вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти, розробки математичної моделі прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, оцінки

психологічного статусу та якості життя, формування напрямків персоніфікованого лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока.
2. Вивчити волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання у пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
3. Розробити алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання.
4. Вивчити рівень тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
5. Провести оцінку якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
6. Розробити математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня.

Об'єкт дослідження – ендокринна орбітопатія (МКХ 10 – H06.2 – екзофтальм при порушенні функції щитовидної залози).

Предмет дослідження – екзофтальм, об'єм орбіти, об'єм прямих екстраокулярних м'язів, об'єм орбітальної жирової клітковини, тривога; депресія; якість життя.

Методи дослідження: загальноклінічні; офтальмологічні: візіометрія, тонометрія, біомікроскопія, рефрактометрія, периметрія, офтальмоскопія, екзофтальмометрія; додаткові променеві: мультиспіральна комп'ютерна томографія орбіт; гормональні та імунологічні; комп'ютерне моделювання; метод анкетування; методи статистичного аналізу.

Дисертаційне дослідження було проспективно-ретроспективне, клінічне, контрольоване, нерандомізоване. Дослідження проводилося протягом 24 місяців (у період з 2021 по 2023 рр.). У дослідженні взяли участь 111 пацієнтів: 40 пацієнтів з ЕО та 71 пацієнт без патології орбіти і допоміжного апарату ока. Пацієнтів розділили на 2 групи для вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання - основну групу склали 30 хворих із встановленим діагнозом ЕО, контрольну - 71 пацієнт без патології орбіти та допоміжного апарату ока. У 40 пацієнтів з ЕО в комплексному обстеженні вивчали рівень тривоги та депресії й проводили оцінку якості життя.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукові дані про волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока. Встановлено, що середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26980,49 \pm 3765,82 \text{ мм}^3$ , середній об'єм екстраокулярних м'язів (ЕОМ) –  $2871,73 \pm 644,99 \text{ мм}^3$ , а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $23695,76 \pm 3791,63 \text{ мм}^3$ . Зокрема, середній об'єм верхнього прямого ЕОМ –  $798,35 \pm 255,34 \text{ мм}^3$ , нижнього прямого ЕОМ –  $738,49 \pm 202,84 \text{ мм}^3$ , латерального прямого ЕОМ –  $666,73 \pm 196,80 \text{ мм}^3$ , медіального прямого ЕОМ –  $727,93 \pm 208,64 \text{ мм}^3$ .

Доповнено наукові дані про волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Встановлено, що середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26196,39 \pm 3117,49 \text{ мм}^3$ , середній об'єм екстраокулярних м'язів -  $7650,77 \pm 3047,96 \text{ мм}^3$ , а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $17956,38 \pm 3273,53 \text{ мм}^3$ . Зокрема, середній об'єм верхнього прямого ЕОМ –  $2165,97 \pm 928,83 \text{ мм}^3$ , нижнього прямого ЕОМ –  $2059,27 \pm 858,54 \text{ мм}^3$ , латерального прямого ЕОМ –  $1503,59 \pm 549,17 \text{ мм}^3$ , медіального прямого ЕОМ –  $1921,95 \pm 977,44 \text{ мм}^3$ .

Доповнено наукові дані про значення співвідношень між середнім об'ємом м'якотканинного вмісту орбіти, екстраокулярних м'язів (ЕОМ) та жирової клітковини орбіти. Зокрема, співвідношення середнього об'єму ЕОМ до

середнього об'єму м'якотканинного вмісту орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,29:1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму м'якотканинного вмісту орбіти становить 0,88:1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,69:1. Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів без патології орбіти становило 8,73:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 2,79:1. Порівнюючи дані співвідношення у пацієнтів з ЕО з нормою, можемо з'ясувати яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою у пацієнтів з ЕО.

Виявлено, що в активній фазі ендокринної орбітопатії частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87, 5%) та рідше депресії (25%). В той час в неактивній фазі захворювання відмічається зниження рівня клінічно вираженої тривоги та депресії до 8% випадків і 25% випадків відповідно, проте наявне підвищення рівня субклінічно вираженої тривоги у 42% випадків і депресії 50% випадків. В залежності від тривалості ЕО в перші 12 міс. спостерігається клінічно виражена тривога у 71,4% випадків та клінічно виражена депресія у 14,3% випадків. З збільшенням тривалості ЕО спостерігається зменшення клінічно вираженої тривоги до 15,4%, проте підвищується рівень клінічно й субклінічно вираженої депресії до 38,5%.

Якість життя пацієнтів з ОЕ (за модифікованою Анкетною якістю життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)) становить  $57,25 \pm 12,17$  балів, зокрема по шкалі візуального функціонування становить -  $67,5$  балів  $\pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів. Аналіз отриманих даних свідчить, що активність захворювання і більша тривалість ЕО характеризується більш вираженим зниженням якості життя даної когорти пацієнтів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше розроблено алгоритм персоналізованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною



орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти з визначенням міогенного, ліпогенного або змішаного типу ЕО і рекомендовано: при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини – жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Отримано нові дані про рівень тривоги та депресії, якість життя пацієнтів з ендокринною орбітопатією в Україні. Зокрема, клінічно виражений рівень тривоги був в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ендокринною орбітопатією комплексного лікування в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога. Субклінічно виражений рівень тривоги виявлено у 30% випадків, а рівень депресії в 55,0 % випадків. Оскільки дана група пацієнтів знаходиться в групі ризику і при погіршенні протікання ендокринної орбітопатії деяка їх частина може перейти в групу з клінічно вираженими тривогою і/або депресією, вони також потребують психологічного супроводу протягом лікування.

На основі встановлених предикторів розроблено математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня. До факторів ризику, які сприяють прогресуванню захворювання належать паління, екзофтальм, вік, тривалість захворювання. Розроблена математична модель дає змогу прогнозувати розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня у 90,0 % випадків. За даними аналізу, в точці відсікання (p)  $SevEO > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ= 51,6-99,1;  $p < 0,0001$ ).

Отримані дані у вигляді практичних рекомендацій менеджменту пацієнтів з ендокринною орбітопатією впроваджені в практику закладів охорони здоров'я.

**Ключові слова:** прогнозування розвитку, лікування, оптимізація

*діагностики, прогресування, гіпоксія, ендокринна орбітопатія, математичне моделювання, стрес, бінокулярний зір, цукровий діабет, фактори ризику, сітківка, деформації, щитовидна залоза, хвороба Грейвса, орбіта.*

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації.**

*Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023; 11(2):34-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.
2. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Математична модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня з застосуванням бінарної логістичної регресії. Архів офтальмології України. 2023;11(3):42-46. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.343>.
3. Слободянюк АС, Прусак ОІ. Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання. Архів офтальмології України. 2024; 12(1):49-56. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.352>.
4. Прусак ОІ, Іванюта ЕП. Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра. Архів офтальмології України. 2020;8(2):35-39. DOI: [10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922](https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922).
5. Прусак ОІ, Петренко ОВ, Денисюк ОЮ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Слободянюк АС. Ендокринна орбітопатія: основні аспекти діагностики та лікування. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):28-33. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-28>.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Прусак ОІ, Петренко ОВ. Сучасний підхід до лікування ендокринної орбітопатії Грейвса. Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що

- присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, спеціальний випуск, журнал «Проблеми ендокринної патології». – Харків; 2019,115-116. (публікація тез);
7. Прусак ОІ, Іванюта ПП. Використання сучасних променевих методів діагностики та лікування у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20», Жовт 15-17 2020. Київ; 2020, 85-87. (публікація тез);
  8. Petrenko O, Prusak O. The use of Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing technologies in the treatment of Graves' orbitopathy. *Acta Ophthalmologica*, Volume 99. Special Issue: Abstracts from the 2020 European Association for Vision and Eye Research Conference Young Investigator and Poster Event, January 2021, S265. (публікація тез, стендова доповідь);
  9. Prusak O. The use of computer-aided design/computer-aided manufacturing technologies in the treatment of endocrine orbitopathy: pro and contra. *Acta Ophthalmologica*, Volume 100. , Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022, S267. (публікація тез, стендова доповідь);
  10. Петренко ОВ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Прусак ОІ, Слободянюк АС. Ускладнення хірургічної декомпресії орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією і сучасні можливості їх попередження. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити `2022», Чер 10-12 2021. Бугаз Одеської області; 2021,127-128. (публікація тез);
  11. Прусак ОІ. Вивчення механізмів психологічного захисту і оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології», Вер 22-23 2021. Одеса; 2021,112,85-87. (публікація тез);
  12. Петренко ОВ, Прусак ОІ, Водяник КВ. Психологічні аспекти в менеджменті пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з

- міжнародною участю «Рефракційний пленер`21», Жовт 29-30 2021. Київ;2021,133,84-86. (публікація тез, усна доповідь);
13. Slobodianiuk A, Prusak O, Rykov S, Petrenko O, Korchak A, Cherurny Y. Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue content of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods. 41th ESOPRS Annual meeting. Sept 14-16 2023. Naples; 2023, EPOSTERS, ORBIT (ID: 23-314),133. (публікація тез, стендова доповідь);
14. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Визначення факторів ризику та їх впливу на розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023», Лист 10-11 2023. Київ; 2023,71-3. (публікація тез).

## ABSTRACT

*Prusak O. I.* Optimization of diagnosis, treatment and prediction of endocrine orbitopathy development. – Qualifying research paper as a manuscript.

The thesis for the Degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine. Branch of knowledge 22 Health care. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The thesis focuses on addressing the urgent challenge within ophthalmology – enhancing the efficiency of diagnosis, treatment, and prognostication of endocrine orbitopathy by researching the volumetric attributes of orbital soft tissue through computer modeling techniques. It endeavors to formulate a mathematical model for anticipating the progression of endocrine orbitopathy, study psychological well-being, and evaluate the quality of life. Furthermore, it aims to delineate personalized treatment approaches for patients with endocrine orbitopathy.

**Research topicality.** Optimizing the diagnosis, prognosticating the development and treatment of endocrine orbitopathy (EO) remains an urgent issue in ophthalmology, endocrinology and maxillofacial surgery, as this pathology affects the

quality of life and can lead to vision loss, which is a medical and social problem.

Currently, endocrine orbitopathy is considered as an independent autoimmune disease, which is most often associated with Graves' disease (90%), and can also be observed in patients with autoimmune thyroiditis (5%) or in the absence of thyroid dysfunction (5%) [Bartalena L. et al. 2021; Kahaly et al. 2018]. The disease typically has two phases: active (inflammatory) and chronic (fibrous).

According to the literature, EO occurs: 0.54–0.9 cases/100.000/year in men; 2.67–3.3 cases/100.000/year in women, mild and moderate EO is more common, severe forms are present in 5–6% of cases [Perros P. et al., 2015; Bartalena L. et al., 2020]. Severe forms of EO are dangerous because they can lead to corneal lesions and dysthyroid optic neuropathy with vision loss [Bartalena L. et al., 2021].

Based on published data, an analysis of consultations at the State Establishment “The Filatov Institute of Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” from 2002 to 2012 revealed that women are more frequently affected by endocrine orbitopathy, constituting 64.45% of cases, while men account for 35.55%. The majority of patients fall within the working age range (75.4% to 92.19%). Regarding thyroid pathology, hyperthyroidism was observed in 68.75% of patients, hypothyroidism in 14.45%, and euthyroidism in 16.80%, respectively [Polyakova S., Avis Kayali, 2012].

As per the guidelines from EUGOGO 2021 (European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy), an integrated treatment approach involving an endocrinologist, radiation therapist, ophthalmologist, strabologist, maxillofacial surgeon, and ophthalmoplastic surgeon is deemed optimal following a comprehensive evaluation of activity and severity of EO, and its impact on the patient's quality of life. In cases of moderate to very severe endocrine orbitopathy, aside from measures directed towards achieving euthyroidism, glucocorticoids, radiation therapy, and surgical interventions (including rehabilitative surgery and orbit decompression) are used [Bartalena L. et al., 2021].

Surgical decompression operates on the principle of diminishing the volume of orbital soft tissues (fat decompression), expanding the available space within the orbit

(bony decompression of orbital walls), or a combination of both. This approach can lead to a reduction in exophthalmos by 2-17 mm and alleviate pressure on the optic nerve [Rootman D., 2017; Tooley A. et al., 2019; Tyler M. et al., 2018].

However, variations in individual orbital volume and soft tissue content often result in diverse outcomes among patients when standard treatment protocols are employed [Kamer L. et al., 2010; 2012]. Furthermore, as reported by different authors, the incidence of complications following surgical orbit decompression varies between 9.3% and 35% [Sellari-Franceschini S. et al., 2016; Leong S. et al., 2009; Willaert R. et al., 2019].

Since endocrine orbitopathy, due to autoimmune inflammatory changes, manifests with edema, lymphocytic infiltration, and the proliferation of retrobulbar adipose tissue, extraocular muscles, and connective tissue, investigating the volumetric characteristics of orbital soft tissue content in patients with this condition is a pertinent topic addressed in a few publications. Depending on the predominant impairment and the extent of soft tissue volume increase in the orbit, myogenic, adipogenic, or combined types of EO are delineated. Several authors have proposed indices to evaluate the severity or type of EO. Barrett et al., for instance, suggested utilizing the “muscle index” derived from linear measurements of orbital muscle diameters as a gauge of EO severity [Barrett L. et al., 1988]. Other investigations that further develop this concept and rely on CT evaluation of one or multiple coronal slices have introduced metrics such as the muscle-to-fat ratio [Wiersinga W. et al., 2013] or the percentage ranking of the CT slice area occupied by the muscle at the orbital apex. Nonetheless, this methodology presents challenges in comparing results and lacks the capability to examine the absolute values of orbital soft tissue volumes.

Therefore, today the search for new opportunities for diagnosing various forms of EO and forming a personalized approach to the selection and treatment, in particular surgical decompression of the orbit, in order to prevent complications, is relevant. Among contemporary medical advancements in diagnostic techniques and surgical intervention planning, the utilization of Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing (CAD/CAM) technologies stands out. These technologies aid in

addressing the most intricate clinical challenges across various medical specialties, particularly in maxillofacial and ophthalmoplastic surgery [Chepurnyi Y et al., 2019, 2020; Hierl T. et al., 2017; V. Malanchuk, 2013]. To our knowledge, Regensburg et al. were among the pioneers in suggesting the application of computer modeling, utilizing CT segmentation, to calculate the absolute values of orbital soft tissue volumes [Regensburg et al., 2008].

Investigating the volumetric features of the orbit and its soft tissue content via computer modeling techniques, precise determination of the “fat/muscle” ratio in EO patients compared to control parameters, and assessment of interocular discrepancies in asymmetric EO forms are crucial clinical challenges. Identifying the orbital soft tissue structures primarily influencing eyeball position alterations and/or optic neuropathy occurrence in individual cases is pivotal for treatment decision-making in EO management.

Given the time constraints for patient treatment, particularly as immunosuppressive drugs demonstrate optimal efficacy during the active (inflammatory) phase of EO and considering the risk of vision impairment, prognosticating severe endocrine orbitopathy development emerges as a pertinent aspect. Such prognostication aids physicians in managing this patient cohort by employing personalized approaches.

Moreover, the latest recommendations from EUGOGO 2021 emphasize the importance of assessing patients’ quality of life before or after treatment. However, there is inadequate attention given to identifying and addressing neuropsychological disorders in EO patients, which result from thyroid hormone imbalances, psychological distress, diminished quality of life, impaired social interactions, and the recurrent nature of the condition. Studies have revealed that patients with moderate to severe EO exhibit lower quality of life scores, with possible clinical depression present in 26% and anxiety in 37% of cases, while 21% of participants experienced both [Ponto K. et al., 2011; Wickwar S et al., 2015].

Hence, it is crucial to include assessments not only of quality of life but also of anxiety and depression levels in the comprehensive evaluation of EO patients. This

holistic approach is vital for comprehensive treatment, including the consideration of psychologist and/or psychiatrist consultations.

Therefore, adopting a personalized approach to managing EO patients is imperative for enhancing diagnosis accuracy, predicting disease progression, and selecting optimal treatments. This approach aims to improve patients' quality of life and accelerate their medical and social rehabilitation period.

**The aim of the research.** The research aims to enhance the efficacy of diagnosing, treating, and predicting the progression of endocrine orbitopathy. This is achieved through studying the volumetric attributes of orbital soft tissue content, developing a mathematical model for prognosticating endocrine orbitopathy, evaluating psychological well-being and quality of life, and establishing personalized treatment strategies for patients with endocrine orbitopathy.

**Objectives of the research:**

1. To investigate the volumetric properties of the orbital soft tissue content using computer modeling methods in patients without orbital pathology and auxiliary eye apparatus.
2. To study the volumetric characteristics of the orbital soft tissue contents using computer modeling methods in patients with endocrine orbitopathy.
3. To develop a personalized diagnostic and treatment algorithm for patients with endocrine orbitopathy based on a comparative analysis of volumetric characteristics of the orbital soft tissue content using computer modeling methods.
4. To investigate the levels of anxiety and depression in comprehensive examinations of patients with endocrine orbitopathy.
5. To evaluate the quality of life in a comprehensive examination of patients with endocrine orbitopathy.
6. To develop a mathematical model for prognosticating the development of severe endocrine orbitopathy.

Object of the research – endocrine orbitopathy (ICD 10 – H06.2 – exophthalmos in thyroid gland dysfunction)



Subject of the research – exophthalmos, orbital volume, extraocular rectus muscle volumes, orbital fat volume, anxiety, depression, quality of life.

Methods of investigation: general clinical; ophthalmological: visiometry, tonometry, biomicroscopy, refractometry, perimetry, ophthalmoscopy, exophthalmometry; additional radiation: multispiral computed tomography of the orbits; hormonal and immunological; computer modeling; questionnaire method; methods of statistical analysis.

The dissertation research employed a prospective and retrospective, clinical, controlled, non-randomized study design. The study was being performed for 24 months, from 2021 to 2023. A total of 111 patients participated, comprising 40 patients with EO and 71 patients without orbit or auxiliary eye apparatus pathology. The patients were categorized into two groups for investigating the volumetric characteristics of orbital soft tissue content using computer modeling methods: the main group consisted of 30 EO-diagnosed patients, while the control group comprised 71 patients without orbital pathology. Additionally, anxiety and depression levels were assessed alongside quality of life in the comprehensive examination of 40 EO patients.

**The scientific novelty of the obtained results.** Research findings regarding the volumetric characteristics of orbital soft tissue content in patients without orbit or auxiliary eye apparatus pathology have been expanded. It has been determined that the average volume of soft tissue content in the orbit is  $26980.49 \pm 3765.82 \text{ mm}^3$ , with the average volume of extraocular muscles (EOM) being  $2871.73 \pm 644.99 \text{ mm}^3$ , and the average volume of orbital adipose tissue being  $23695.76 \pm 3791.63 \text{ mm}^3$ . Specifically, the average volumes of the upper rectus EOM, lower rectus EOM, lateral rectus EOM, and medial rectus EOM are  $798.35 \pm 255.34 \text{ mm}^3$ ,  $738.49 \pm 202.84 \text{ mm}^3$ ,  $666.73 \pm 196.80 \text{ mm}^3$ , and  $727.93 \pm 208.64 \text{ mm}^3$ , respectively.

New scientific data regarding the volumetric characteristics of orbital soft tissue content in patients with endocrine orbitopathy have been added. It was found that the average volume of soft tissue content in the orbit is  $26196.39 \pm 3117.49 \text{ mm}^3$ , with the average volume of extraocular muscles being  $7650.774 \pm 3047.96 \text{ mm}^3$ , and the average volume of orbital adipose tissue being  $17956.38 \pm 3273.53 \text{ mm}^3$ . Specifically,

the average volumes of the upper rectus EOM, lower rectus EOM, lateral rectus EOM, and medial rectus EOM are  $2165.97 \pm 928.83 \text{ mm}^3$ ,  $2059.27 \pm 858.54 \text{ mm}^3$ ,  $1503.59 \pm 549.17 \text{ mm}^3$ , and  $1921.95 \pm 977.44 \text{ mm}^3$ , respectively.

Additional scientific data regarding the ratios between the average volume of orbital soft tissue content, extraocular muscles (EOM), and orbital adipose tissue have been provided. Specifically, the ratio of the average volume of EOM to the average volume of orbital soft tissue content in patients without orbital pathology is 0.11:1, while in patients with endocrine orbitopathy, it is 0.29:1. Furthermore, the ratio of the average volume of adipose tissue to the average volume of orbital soft tissue content is 0.88:1 in patients without orbit pathology, whereas in patients with endocrine orbitopathy, it is 0.69:1.

Furthermore, in patients without orbit pathology, the ratio of the average volume of adipose tissue to the average volume of extraocular muscles (EOM) was 8.73:1, while in patients with endocrine orbitopathy, it was 2.79:1. Comparing these ratios in patients with EO to the norm enables us to discern the proportion of orbital volume occupied by the muscle or fat component, as well as their ratio relative to each other in patients with EO.

It was observed that during the active phase of endocrine orbitopathy, a clinically significant level of anxiety was more prevalent (87.5%), while depression was less common (25%). Conversely, during the inactive phase of the disease, there was a reduction in the prevalence of clinically significant anxiety to 8% of cases and depression to 25% of cases. However, there was an increase in the incidence of subclinically significant anxiety in 42% of cases and depression in 50% of cases. Furthermore, depending on the duration of endocrine orbitopathy within the initial 12 months, clinically significant anxiety was observed in 71.4% of cases and clinically significant depression in 14.3% of cases. As the duration of EO increased, there was a decrease in clinically significant anxiety to 15.4%, but the prevalence of clinically and subclinically significant depression increased to 38.5%.

The quality of life for patients with endocrine orbitopathy (EO), as per the modified Quality of Life Questionnaire for Graves' orbitopathy (GO-Quality Of Life

Questionnaire (Terwee et al, 2001)), is recorded at  $57.25 \pm 12.17$  points. Specifically, on the visual functioning scale, it is  $67.5 \pm 17.5$  points, while on the appearance-related scale, it is  $47.0 \pm 15.05$  points. Analysis of the gathered data indicates that disease activity and longer duration of EO are associated with a more pronounced decline in the quality of life within this patient cohort.

**The practical value of the obtained results.** For the first time, an algorithm for personalized diagnosis and treatment of patients with endocrine orbitopathy has been elaborated based on a comparative analysis of volumetric characteristics of orbital soft tissue content, categorizing them into myogenic, lipogenic, or mixed types of EO. Thus, in cases with a predominant increase in the average volume of EO, bony decompression of the orbit is recommended; for those with a predominant increase in the average volume of adipose tissue, fat decompression of the orbit is indicated; and for cases exhibiting a uniform increase in the average volume of both extraocular muscles and adipose tissue, a combined decompression of the orbit is deemed optimal.

Recent data have revealed the levels of anxiety and depression, as well as the quality of life, among patients with endocrine orbitopathy in Ukraine. Notably, 40% of cases exhibited clinically significant anxiety, while depression was observed in 20% of cases, indicating the necessity for comprehensive treatment by an endocrinologist to regulate hormonal balance, along with consultations with a psychiatrist and psychologist. Additionally, a subclinical level of anxiety was detected in 30% of cases, while depression was present in 55.0% of cases. Given that this patient group is at risk, and if the progression of endocrine orbitopathy exacerbates, some individuals may develop clinically significant anxiety and/or depression over time. Therefore, they also require psychological support throughout their treatment.

Based on established predictors, a mathematical model was elaborated to prognosticate the progression of severe endocrine orbitopathy. Risk factors contributing to the disease advancement include smoking, exophthalmos, age, and illness duration. This developed mathematical model enables the prediction of severe endocrine orbitopathy development in 90.0% of cases. Analysis indicates that at the cut-off point (p)  $SevEO > 0.4428$ , precise prediction of severe EO development can be

achieved with a sensitivity of 83.33% and a specificity of 92.86% (95% CI= 51.6-99.1;  $p < 0.0001$ ).

The data obtained, translated into practical recommendations for managing patients with endocrine orbitopathy, are now being implemented in practices of healthcare institutions.

**Keywords:** *prediction of development, treatment, optimization of diagnostics, progression, hypoxia, endocrine orbitopathy, mathematical modeling, stress, binocular vision, diabetes, risk factors, retina, deformations, thyroid gland, Graves' disease, orbit.*

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>23</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>24</b>
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ЗАДАЧ ДОСЛІДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	34
1.1 Основні аспекти епідеміології, етіології, патогенезу та факторів ризику ЕО .....	34
1.2 Діагностика ендокринної орбітопатії .....	39
1.3 Підходи до лікування ЕО і можливі їх ускладнення.....	45
1.4 Тривога і депресія в пацієнтів з ЕО .....	54
1.5 Оцінка якості життя в пацієнтів з ЕО .....	60
Резюме до розділу 1.....	62
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
2.1 Дизайн і матеріал дослідження. Загальна характеристика дослідження .....	64
2.2 Методи клінічних досліджень.....	65
2.3 Загальні офтальмологічні методи дослідження пацієнтів з ЕО.....	66
2.4 Методи дослідження якості життя, рівня тривоги та депресії в пацієнтів з ЕО.....	68
2.5 Лабораторне дослідження.....	69
2.6 Мультиспіральна комп'ютерна томографія орбіт .....	69
2.7 Методика вивчення волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання .....	71
2.8 Статистичні методи дослідження.....	77
Резюме до розділу 2 .....	79
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВОЛЮМОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК М'ЯКОТКАНИННОГО ВМІСТУ ОРБИТИ МЕТОДАМИ КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ В ПАЦІЄНТІВ З ЕО.....	80

3.1 Волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока.....	80
3.2 Волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ЕО .....	83
3.3 Алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання.....	86
Резюме до розділу 3 .....	93

## **РОЗДІЛ 4**

ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ТРИВОГИ І ДЕПРЕСІЇ, ПРОВЕДЕННЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ОБСТЕЖЕННІ ПАЦІЄНТІВ ЕО .....	96
4.1 Вивчення рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО .....	96
4.2 Оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО.....	100
Резюме до розділу 4 .....	104

## **РОЗДІЛ 5**

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЕО ВАЖКОГО СТУПЕНЯ .....	106
Резюме до розділу 5 .....	113

## **РОЗДІЛ 6**

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	115
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	121
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b> .....	124
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	125
<b>ДОДАТКИ</b> .....	143
Додаток 1. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність .....	143
Додаток 2. Список наукових праць здобувача .....	156
Додаток 3. Апробації дисертації .....	159

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕО – ендокринна орбітопатія

ХГ – хвороба Грейвса

ЕОМ - екстраокулярний м'яз

МКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

МРТ – магнітна резонансна томографія

ГК – глюкокортикоїди

КМ – комп'ютерне моделювання

CAD/CAM технології - Computer-Aided Design / Computer-Aided Manufacturing

CAM технології

EUGOGO – Європейська група по рекомендаціях з менеджменту орбітопатії

Грейвса (European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy)

ОН – оптична нейропатія

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Ендокринна орбітопатія (ЕО) (в англійській літературі Thyroid eye disease (TED), Graves' ophthalmopathy) - це аутоімунне запальне захворювання орбіти і периорбітальних тканин, яке характеризується ретракцією верхньої повіки, лагофтальмом, кон'юнктивітом і екзофтальмом, внаслідок збільшення об'єму жирової клітковини та окорухових м'язів. Захворювання типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну) [1].

Ендокринну орбітопатію, її вплив на зміну зовнішності лікарі спостерігали ще декілька століть тому. В літературі зустрічаються різні назви даної патології - ендокринна орбітопатія, тиреотропний екзофтальм, тиреотропна офтальмопатія, тиреоїд-асоційована офтальмопатія, офтальмопатія Грейвса – Базедова, аутоімунна офтальмопатія.

У 90 % випадків ЕО асоційована з хворобою Грейвса, але може спостерігатись у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (5%) і з еутиреоїдним статусом (5%) [1,2]. За даними літератури, ОЕ зустрічається: 0,54–0,9 випадків/100 000/рік у чоловіків; 2,67–3,3 випадків/100 000/рік у жінок), частіше наявна ЕО легкого і середнього ступеня, тяжкі форми наявні в 5–6% випадків [3,4]. Тяжкі форми ЕО небезпечні тим, що можуть призвести до уражень рогівки та дистироїдної оптичної нейропатії з втратою зору.

При середньоважких і дуже важких формах ендокринної орбітопатії, крім заходів, спрямованих на досягнення еутиреозу, застосовують глюкокортикоїди, променеву терапію, хірургічне лікування (реабілітаційна хірургія і декомпресія орбіти). Проте при застосуванні стандартних підходів результати хірургічного лікування в різних пацієнтів можуть значно відрізнятися через значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти та її м'якотканинного вмісту [5,6]. Кілька авторів запропонували індекси для оцінки тяжкості або типу ЕО, проте такий підхід ускладнює порівняння отриманих результатів і не дає можливості вивчити абсолютні значення об'ємів м'яких тканин орбіти [7,8].



Саме тому вивчення волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання, точний розрахунок співвідношення «жир/м'язи» для пацієнтів з ЕО у порівнянні з контрольними показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм ЕО та визначення структур м'яких тканин орбіти найбільш відповідальних за зміни положення очного яблука та/або виникнення нейропатії зорового нерва в кожному клінічному випадку є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

Оскільки час для лікування пацієнтів є обмежений, адже імуносупресивні препарати найбільш ефективні в активній (запальній) фазі ЕО, і наявний ризик втрати зору, прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня є актуальним аспектом і допоможе лікарю в менеджменті даної групи пацієнтів з застосуванням персоналізованого підходу.

Крім того, за останніми рекомендаціями EUGOGO 2021, прописано необхідність визначення якості життя пацієнтів до чи після лікування, проте приділено недостатньо уваги виявленню та корекції нервово-психічних розладів у пацієнтів з ЕО, які викликані дисбалансом тиреоїдних гормонів, психологічним дискомфортом, зниженням якості життя, соціальних взаємодій і рецидивуючим перебігом захворювання. Виявлено, що в пацієнтів з середньоважкою або важкою ЕО знижені показники якості життя, можливі випадки клінічної депресії були у 26% і тривоги у 37% випадків, при цьому у 21% учасників були наявні перша і друга [9,10].

Тому визначення не лише оцінки якості життя, а також рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО є важливим для комплексного лікування, зокрема консультації психолога та/або психіатра.

Оскільки ЕО трапляється в молодих осіб працездатного віку і може призвести до зміни зовнішнього вигляду, неможливості виконувати звичну роботу, соціальної ізоляції, а в найскладніших випадках до втрати зору, то оптимізація діагностики, лікування та прогнозування розвитку ендокринної

орбітопатії із застосуванням персоналізованого підходу до пацієнта є актуальною міждисциплінарною проблемою.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри офтальмології: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.) та кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органа зору і їх 28 ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207, термін виконання 2023-2027 рр.) в яких автор була співвиконавцем і виконувала фрагменти дослідження.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії шляхом вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти, розробки математичної моделі прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, оцінки психологічного статусу та якості життя, формування напрямків персоналізованого лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока.

2. Вивчити волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання у пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
3. Розробити алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання.
4. Вивчити рівень тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
5. Провести оцінку якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.
6. Розробити математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня.

**Об'єкт дослідження** – ендокринна орбітопатія (МКХ 10 – H06.2 – екзофтальм при порушенні функції щитовидної залози).

**Предмет дослідження** – екзофтальм, об'єм орбіти, об'єм прямих екстраокулярних м'язів, об'єм орбітальної жирової клітковини, тривога; депресія; якість життя.

**Методи дослідження:** загальноклінічні; офтальмологічні: візіометрія, тонометрія, біомікроскопія, рефрактометрія, периметрія, офтальмоскопія, екзофтальмометрія; додаткові променеві: мультиспіральна комп'ютерна томографія орбіт; гормональні та імунологічні; комп'ютерне моделювання; метод анкетування; методи статистичного аналізу.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукові дані про волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока. Встановлено, що середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26980,49 \pm 3765,82 \text{ мм}^3$ , середній об'єм екстраокулярних м'язів (ЕОМ) –  $2871,73 \pm 644,99 \text{ мм}^3$ , а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $23695,76 \pm 3791,63 \text{ мм}^3$ . Зокрема, середній об'єм верхнього

прямого ЕОМ –  $798,35 \pm 255,34 \text{ мм}^3$ , нижнього прямого ЕОМ –  $738,49 \pm 202,84 \text{ мм}^3$ , латерального прямого ЕОМ –  $666,73 \pm 196,80 \text{ мм}^3$ , медіального прямого ЕОМ –  $727,93 \pm 208,64 \text{ мм}^3$ .

Доповнено наукові дані про волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Встановлено, що середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26196,39 \pm 3117,49 \text{ мм}^3$ , середній об'єм екстраокулярних м'язів –  $7650,774 \pm 3047,96 \text{ мм}^3$ , а середній об'єм жирової клітковини орбіти –  $17956,38 \pm 3273,53 \text{ мм}^3$ . Зокрема, середній об'єм верхнього прямого ЕОМ –  $2165,97 \pm 928,83 \text{ мм}^3$ , нижнього прямого ЕОМ –  $2059,27 \pm 858,54 \text{ мм}^3$ , латерального прямого ЕОМ –  $1503,59 \pm 549,17 \text{ мм}^3$ , медіального прямого ЕОМ –  $1921,95 \pm 977,44 \text{ мм}^3$ .

Доповнено наукові дані про значення співвідношень між середнім об'ємом м'якотканинного вмісту орбіти, екстраокулярних м'язів (ЕОМ) та жирової клітковини орбіти. Зокрема, співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму м'якотканинного вмісту орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією – 0,29:1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму м'якотканинного вмісту орбіти становить 0,88:1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокринною орбітопатією – 0,69:1. Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів без патології орбіти становило 8,73:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією – 2,79:1. Порівнюючи дані співвідношення у пацієнтів з ЕО з нормою, можемо з'ясувати яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою у пацієнтів з ЕО.

Виявлено, що в активній фазі ендокринної орбітопатії частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87, 5%) та рідше депресії (25%). В той час в неактивній фазі захворювання відмічається зниження рівня клінічно вираженої тривоги та депресії до 8% випадків і 25% випадків відповідно, проте наявне підвищення рівня субклінічно вираженої тривоги у 42% випадків і депресії 50%

випадків. В залежності від тривалості ЕО в перші 12 міс. спостерігається клінічно виражена тривога у 71,4% випадків та клінічно виражена депресія у 14,3% випадків. З збільшенням тривалості ЕО спостерігається зменшення клінічно вираженої тривоги до 15,4%, проте підвищується рівень клінічно й субклінічно вираженої депресії до 38,5%.

Якість життя пацієнтів з ОЕ (за модифікованою Анкетною якістю життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)) становить  $57,25 \pm 12,17$  балів, зокрема по шкалі візуального функціонування становить -  $67,5$  балів  $\pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів. Аналіз отриманих даних свідчить, що активність захворювання і більша тривалість ЕО характеризується більш вираженим зниженням якості життя даної когорти пацієнтів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше розроблено алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти з визначенням міогенного, ліпогенного або змішаного типу ЕО і рекомендовано: при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини – жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Отримано нові дані про рівень тривоги та депресії, якість життя пацієнтів ендокринною орбітопатією в Україні. Зокрема, клінічно виражений рівень тривоги був в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ендокринною орбітопатією комплексного лікування в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога. Субклінічно виражений рівень тривоги виявлено у 30% випадків, а рівень депресії в 55,0 % випадків. Оскільки дана група пацієнтів знаходиться в групі ризику і при погіршенні протікання ендокринної орбітопатії

деяка їх частина може перейти в групу з клінічно вираженими тривогою і/або депресією, вони також потребують психологічного супроводу протягом лікування.

На основі встановлених предикторів розроблено математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня. До факторів ризику, які сприяють прогресуванню захворювання належать паління, екзофтальм, вік, тривалість захворювання. Розроблена математична модель дає змогу прогнозувати розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня у 90,0 % випадків. За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $SevEO > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ= 51,6-99,1;  $p < 0,0001$ ).

Отримані дані у вигляді практичних рекомендацій менеджменту пацієнтів з ендокринною орбітопатією впроваджені в практику закладів охорони здоров'я.

**Впровадження.** Теоретичні здобутки дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, кафедри дитячої хірургії, оториноларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Практичні результати були впроваджені в роботу КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», в НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, в медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР», ПП «Світ Здоров'я».

Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику роботи закладів охорони здоров'я і в програми викладання в медичних університетах підтверджено «Актами впровадження».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою роботою здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику доктору медичних наук, професору Оксані Василівні Петренко.

У співпраці з науковим керівником визначена мета та завдання, методологія проведення дослідження. Дисертантом самостійно проведений інформаційний і патентний пошуки, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Проведення офтальмологічних досліджень, створення бази даних, статистична обробка отриманих результатів досліджень виконано здобувачем самостійно.

Вивчення волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока, а також в пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання було проведено при консультативній допомозі д. мед. н., проф., Чепурного Ю. В., професора кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дані комп'ютерної томографії пацієнтів, які проходили діагностичні процедури та/або консультації у відділенні щелепно-лицевої хірургії Київської обласної лікарні та/або на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця були включені в дане дослідження.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Петренко О.В.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві здобувачу належить провідна роль у формулюванні мети, завдань,

методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені, обговорені й одержали позитивну оцінку на наукових форумах державного та міжнародного рівня: ІХ з'їзді ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України (м. Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20» (м. Київ, 2020); науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021» (м. Бугаз Одеської обл., 2021); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології» (м. Одеса, 2021); науково-практичній з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21» (м. Київ, 2021); конгресі Європейської асоціації досліджень зору та очей (онлайн конгрес, 2021); 41–му з'їзді Європейського товариства офтальмопластичних і реконструктивних хірургів 14-16 вересня 2023р. (м. Неаполь, 2023); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`23» (м. Київ, 2023).

**Публікації:** Основні результати дисертації опубліковані в 14 наукових працях, які відповідають вимогам постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 5 статей в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», затверджений наказами Міністерства освіти і науки України від 23.12.2022 № 1166, з наряду, з якого підготовлена дисертація. 9 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, у тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 123 сторінках машинописного тексту і містить: анотацію, вступ, 6



розділів, висновки, список використаних джерел та додатки. Матеріали дисертації ілюстровано 11 таблицями і 22 малюнками. Список використаних джерел літератури містить 144 найменування і розміщений на 18 сторінках, 3 додатки – на 17 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ЗАДАЧ ДОСЛІДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Основні аспекти епідеміології, етіології, патогенезу та факторів ризику ЕО

Ендокринна орбітопатія (ЕО, тиреоїд-асоційована орбітопатія, в англomовній літературі - Thyroid eye disease (TED), Graves' ophthalmopathy) – це автоімунне запальне захворювання орбіти та периорбітальних тканин, що характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів та сполучної тканини і клінічно проявляється екзофтальмом, диплопією, обмеженням рухів очного яблука, зміною зовнішності. Залежно від переважаючого ураження і збільшення об'єму м'яких тканин орбіти виділяють міогенний, адипогенний або комбінований типи ЕО. Захворювання типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну) [1].

Ендокринну орбітопатію, її вплив на зміну зовнішності лікарі спостерігали ще декілька століть тому. В літературі зустрічаються різні назви даної патології - ендокринна орбітопатія, тиреотропний екзофтальм, тиреотропна офтальмопатія, тиреоїд-асоційована офтальмопатія, офтальмопатія Грейвса – Базедова, автоімунна офтальмопатія.

Захворювання, що характеризується асоціацією зобу і екзофтальму описав в лондонському медичному та хірургічному журналі ірландець Graves R. в 1835р. В молодій двадцятирічній жінки, крім тахікардії, збільшеної щитовидної залози і нервозності, "... очні яблука були помітно збільшені, до такої міри, що повіки не могли зімкнутися під час сну і при спробі закрити око; коли очі були розплющені, білок очей можна було бачити в ширині декількох ліній навколо всієї рогівки" [11].

В 1840 році К. А. von Basedow опублікував випадки хворих з типовими симптомами гіпертиреозу, а згодом визначив асоціацію екзофтальму, серцебиття і зобу, як «мерзебурзьку тріаду». Він розглядав гіпертрофію тканини орбіти як причину екзофтальму [12]. К. А. von Basedow запропонував використовувати мінеральні води, які містили йод і бромід у лікуванні цього стану [13].

Майже два століття тому лікування ЕО окремо від хвороби Грейвса (ХГ) не проводилось. Хвороба Грейвса (ХГ) - це системне аутоімунне захворювання, що характеризується інфільтрацією тиреоїдних антигенспецифічних Т-клітин в тканини, що експресують рецептори тиреотропного гормону (TSH-R) [2].

Сьогодні ендокринну орбітопатію розглядають як самостійне аутоімунне захворювання, яке найчастіше асоціюється з хворобою Грейвса (90%), а також може спостерігатися у хворих з аутоімунним тиреоїдитом (5%) або при відсутності тиреоїдної дисфункції (5%) [1,2].

Середній вік пацієнтів з ендокринною орбітопатією становить  $46 \pm 13,8$  року, переважають жінки (75%) [14]. Тобто це молоді люди працездатного віку, які мають багато різних соціальних ролей і для яких важливим є активний спосіб життя, зовнішній вигляд, соціальні взаємодії.

Хвороба Грейвса є найбільш поширеною причиною гіпертиреозу в США, частота якого становить приблизно 1,2% (0,5% явного і 0,7% субклінічного) [15]. Захворюваність на гіпертиреоз Грейвса у загальній популяції Швеції становить 210 на мільйон на рік із співвідношенням жінок до чоловіків як 3,9: 1, а пік захворюваності спостерігається від 40 до 60 років [16]. Варто зазначити, що дана патологія є найпоширенішою причиною гіпертиреозу в географічних районах з нестачею йоду з 20–30 річними випадками на 100 000 осіб [17].

Як відомо, значна територія України також належить до географічних районів з нестачею йоду. За даними літератури, в період 2007–2017 рр. відмічено підвищення поширеності тиреоїдитів на 100 тис. населення в Україні у 2,5 рази (з 20,98 до 52,07 випадки на 100 тис. жителів), гіпотиреозу – в 1,7 рази (з 17,04 до 28,23 випадки на 100 тис. жителів), гіпертиреозу – в 1,5 рази (з 10,62

до 15,44 випадки на 100 тис. жителів), тому проблема діагностики і лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією є актуальною в світі й в Україні [18].

Термін "гіпертиреоз" – це форма тиреотоксикозу, для якої характерні неадекватно високий синтез і секреція тиреоїдних гормонів власною щитовидною залозою. Адекватне лікування тиреотоксикозу вимагає точної діагностики з повним розумінням етіології і патогенезу [15].

За даними епідеміологічних досліджень, є різні дані щодо поширеності та захворюваності на ЕО в загальній популяції та пацієнтів із хворобою Грейвса. Захворюваність на ЕО в Швеції становить 42,2 на мільйон на рік (20,1% захворюваності на гіпертиреоз Грейвса) [16]. У Данії захворюваність середнього та дуже важкого ступеня ЕО становить 16,1 на мільйон на рік у загальній популяції, з відношенням хворих жінок до хворих чоловіків як 5:1 і піком захворюваності між 40 і 60 роками [19]. За іншими даними, в Італії поширеність від середньої важкості до дуже важкої ЕО у хворих на гіпертиреоз Грейвса була 6,1%, а у датському дослідженні цей показник становив 4,9% [19,20].

Згідно опублікованих даних українських науковців (С.И. Полякова, Авис Каяли, 2012.), аналіз звернень до ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» у 2002-2012 рр., свідчить, що частіше на ендокринну орбітопатію хворіють жінки - 64,45% випадків, рідше чоловіки – 35,55%. Більшість хворих працездатного віку (75,4 - 92,19%). Щодо патології щитовидної залози, виявлено гіпертиреоз – у 68,75% пацієнтів, гіпотиреоз – у 14,45% та еутиреоз – у 16,80% відповідно [21].

З проаналізованих даних літератури, можна зробити висновок, що ОЕ зустрічається з приблизною частотою 0,54–0,9 випадків/100 000/рік у чоловіків та 2,67–3,3 випадків/100 000/рік у жінок, частіше наявна ЕО легкого ступеня і середнього, а тяжкі форми наявні в 5–6% випадків [4,22].

За даними мета-аналізу, який включав майже 27 тис. пацієнтів з хворобою Грейвса, частота ЕО серед них становить близько 30% [23].

Найчастіше ЕО протікає в легкому і середньому ступені важкості, проте в 3-5% випадків захворювання може призвести до дистиреоїдної оптичної

нейропатії (ДОН), яка включає прогресуючу втрату зору, погіршення кольорового зору, дефекти поля зору та набряк зорового диска і, як наслідок, втрати зору [1].

Часто пацієнти приходять зі скаргами з боку органу зору при ЕО, не знаючи про захворювання щитовидної залози, й офтальмолог є першим, хто може запідозрити зміни тиреоїдного статусу, рекомендувати консультацію ендокринолога для дообстеження і постановки діагнозу.

Тісний зв'язок ЕО з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози, в основному хворобою Грейвса, лежить в основі гіпотези про те, що ЕО запускається імунними реакціями проти одного або кількох спільних антигенів щитовидної залози та орбіти. Найімовірнішим ключовим рецептором є рецептор тиреотропіну (TSH-R), який взаємодіє з аутоантитілами до рецепторів ТТГ (TRAbs) і виконує важливу роль у патогенезі та перебігу не тільки захворювання щитовидної залози, а також захворювання орбіти [4,17].

Патогенез ХГ пов'язаний з ураженням органа зору, при якому орбітальні фібробласти, які експресують високі рівні рецептора тиреотропного гормону (Thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R)), стають центральною мішенню імунної реактивності [17,24]. В недавно опублікованих дослідженнях виявлено, що стимулюючі антитіла до TSH-R зв'язуються з рецепторами тиреотропіну (TSH-R), який в свою чергу взаємодіє з рецепторами інсуліноподібного фактора росту (insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR)) на поверхні тироцитів, орбітальних фібробластів [17,24,25]. Таким чином утворюється фізичний та функціональний сигнальний комплекс. Активовані фібробласти генерують велику кількість прозапальних і протизапальних факторів, у тому числі цитокіни: IL-1b, -6, -8, -10, -12 та -16; TNF-a; хемокін, і ліганд CD40 (CD40L; CD154). Цитокіноактивовані фібробласти синтезують гіалуронат та інші глікозаміноглікани, які збільшують об'єм орбітальних тканин [17,24]. З часом зміни окорухових м'язів та орбітальної жирової клітковини проходять стадії від набряку та інфільтрації до фіброзу і ремоделювання тканин, що клінічно проявляється проптозом та обмеженням рухів очного яблука [26].

Беручи до уваги, що ЕО є результатом складної взаємодії ендогенних (немодифікованих) та екзогенних (модифікованих) факторів ризику, необхідно контролювати та зменшувати вплив останніх. До перших факторів ризику відносяться вік, стать і генетичні фактори, які залишаються незмінними. Проте дуже важливо контролювати модифіковані фактори ризику такі як куріння, тиреоїдна дисфункція, рівні антитіл до рецепторів ТТГ та інші, адже це може позитивно вплинути на перебіг ЕО [27-29].

Всім хворим на ХГ, незалежно від наявності ЕО, слід постаратися кинути палити. Багато досліджень підтверджують асоціацію між ЕО та курінням [4, 30-35]. Зокрема, паління підвищує ризик ЕО у пацієнтів із ХГ, курці мають більш важку ЕО [30-32], розвиток або прогресування ЕО після лікування радіоактивним йодом частіше фіксують у курців [32,33], курці мають відстрочений або гірший результат імуносупресивної терапії лікування [32,34,35].

У пацієнтів з гіпертиреозом Грейвса, які палять, орбітальні запальні реакції є більш поширені, ніж у тих, хто не палить. Механізми цього посиленого аутоімунітету проти орбітальних антигенів у курців поки до кінця неясні: спричинене димом підвищене утворення вільних радикалів кисню та оксидативний стрес може стимулювати орбітальні фібробласти до проліферації та синтезу глікозаміногліканів та інші каскадні реакції, внаслідок яких збільшуються в об'ємі екстраокулярні м'язи та орбітальна жирова клітковина[36,37].

Саме в активній (запальній) фазі захворювання, коли в м'яких тканинах орбіти відбувається активація патогенетичних каскадних реакцій, що триває за різними даними 18-24 міс. при застосуванні імуносупресивних препаратів першої і другої лінії лікування є найбільш ефективним, бо в неактивній фазі вже наявний фіброз і ремоделювання тканин орбіти [4]. Тому вчасна діагностика, лікування та відмова від паління дозволяють досягти кращого прогнозу для пацієнтів з ЕО.

У зв'язку з тим, що час для лікування пацієнтів є обмежений і наявний ризик втрати зору, прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня є

актуальним для менеджменту даної групи пацієнтів з застосуванням персоналізованого підходу, зокрема корекції консервативного лікування або рекомендацій щодо відмови від паління.

## 1.2 Діагностика ендокринної орбітопатії

Для діагностики ЕО використовують такі методи дослідження:

- загальноклінічні (збір анамнезу, скарг пацієнта, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі та інше);
- офтальмологічні: проводять візіометрію, тонометрію, біомікроскопію з оцінкою змін переднього відрізка ока, рефрактометрію, периметрію, офтальмоскопію з оцінкою стану ДЗН, судин і сітківки, екзофтальмометрію для оцінки проптозу;
- додаткові променеві: виконують мультиспіральну комп'ютерну томографію орбіт для виявлення кількісних та/або якісних змін екстраокулярних м'язів, орбітальної жирової клітковини та ін. і диференційної діагностики ЕО (пухлини ретробульбарної клітковини, головного мозку, запальні процеси в орбіті та придаткових пазухах носу, тромбоз кавернозного синусу, аневризми судин головного мозку, травматичних пошкодження та ін.);
- гормональні та імунологічні (для визначення рівня тиреотропного гормону(ТТГ), трийодтироніну(Т<sub>3</sub>), тироксину(Т<sub>4</sub>), антитіл до тиреоїдної пероксидази(АТПО), антитіл до рецепторів тиреоглобуліну(АТрТТГ).

Згідно рекомендацій EUGOGO 2016, оптимальним є мультидисциплінарний підхід до лікування з залученням променевого діагноста, ендокринолога, променевого терапевта, офтальмолога, страболога, щелепно-лицьового хірурга й офтальмопластичного хірурга після ретельної оцінки активності і тяжкості ЕО та її впливу на якість життя пацієнта [38].

Для більшості пацієнтів з ЕО характерна наявність двобічного захворювання, але також може розвинутися асиметрична або однобічна ЕО [39].

Асиметричні форми даного захворювання описані в 4-14% випадків, односторонні форми в 9–34% випадків [40-42].

За даними вітчизняних науковців, Полякова С.И., Авис Каяли, 2012, випинання очного яблука (83,59%) є першим проявом ендокринної офтальмопатії, яке найчастіше поєднується з двоїнням у 33,20% випадків, набряком повік – у 27,34%, слъзотечею - у 10,55%, зниженням гостроти зору – у 1,95%, птозом – у 1,17%. Двобічний екзофтальм зустрічається частіше ніж однобічний (70,7% і 29,3% відповідно) [21].

На сьогодні розроблено декілька систем для класифікацій ЕО - класифікація EUGOGO, шкала клінічної активності (Clinical Activity Score, CAS), NO SPECS класифікація (No physical signs or symptoms (відсутність фізичних ознак або симптомів), Only signs (лише ознаки), Soft tissue involvement (ураження м'яких тканин), Proptosis (проптоз), Extraocular muscle signs (ознаки ураження ЕОМ), Corneal involvement (ураження рогівки), and Sight loss (втрата зору)), класифікація VISA, проте в Європі найчастіше використовують перші дві класифікації [1].

Клінічну активність ЕО визначають, користуючись спеціальною модифікованою шкалою Clinical activity score (CAS), яку запропонували Mourits et al. [43]. Ознаками активності захворювання є спонтанний ретробульбарний біль, біль при спробі погляду вгору або вниз, почервоніння повік, почервоніння кон'юнктиви, набряк слізного м'яся, набряк повік, набряк кон'юнктиви (хемоз). Наявність в пацієнта трьох ознак з семи,  $CAS \geq 3/7$  свідчить про активний процес. Додаткові 3 критерії шкали CAS - збільшення екзофтальму  $\geq 2$  мм, зменшення об'єму рухів очного яблука в будь-якому напрямку погляду  $\geq 8^\circ$  та зменшення гостроти зору  $\geq 1$  лінії на таблиці Снеллена протягом періоду 1–3 місяці є корисними для оцінки прогресування та активності ЕО.

За ступенем важкості, згідно рекомендацій EUGOGO 2021, розрізняють легку, середньої важкості та дуже важку (з загрозою для зору) ЕО згідно критеріїв, які представлено в Таблиці 1.1[1]



Таблиця 1.1

### Ступені важкості ЕО

Ступінь важкості	Критерії важкості
Легка	<p>Пацієнти з проявами ЕО, які незначно впливають на повсякденне життя, і недостатні для обґрунтування імуносупресивного або хірургічного лікування. Зазвичай наявне одне або більше з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- незначна ретракція повіки (&lt;2 мм),</li> <li>- легке ураження м'яких тканин,</li> <li>- екзофтальм &lt;3 мм вище норми для раси та статі,</li> <li>- відсутність або непостійна диплопія,</li> <li>- ураження рогівки, що реагують на лубриканти</li> </ul>
Середньої важкості	<p>Пацієнти, які не мають загрози зору, але захворювання очей має достатній вплив на повсякденне життя, щоб виправдати ризику імуносупресії (якщо ЕО активна) або хірургічного втручання (якщо ЕО неактивна).</p> <p>Зазвичай присутні два або більше з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ретракція повіки <math>\geq 2</math> мм,</li> <li>- помірне або сильне ураження м'яких тканин,</li> <li>- екзофтальм на <math>\geq 3</math> мм вище норми для раси та статі,</li> <li>- непостійна або постійна диплопія</li> </ul>
Дуже важка	Пацієнти з дистиреоїдною оптичною нейропатією або ураженнями рогівки

Зовнішній вигляд та зміни м'яких тканин орбіт при проведенні комп'ютерної томографії в різних площинах у пацієнтки з ендокринною орбітопатією, середньоважкою формою, неактивною фазою представлено на Рис.1.1 та Рис.1.2 відповідно.



Рис.1.1 Зовнішній вигляд пацієнтки з ендокринною орбітопатією  
в різних площинах

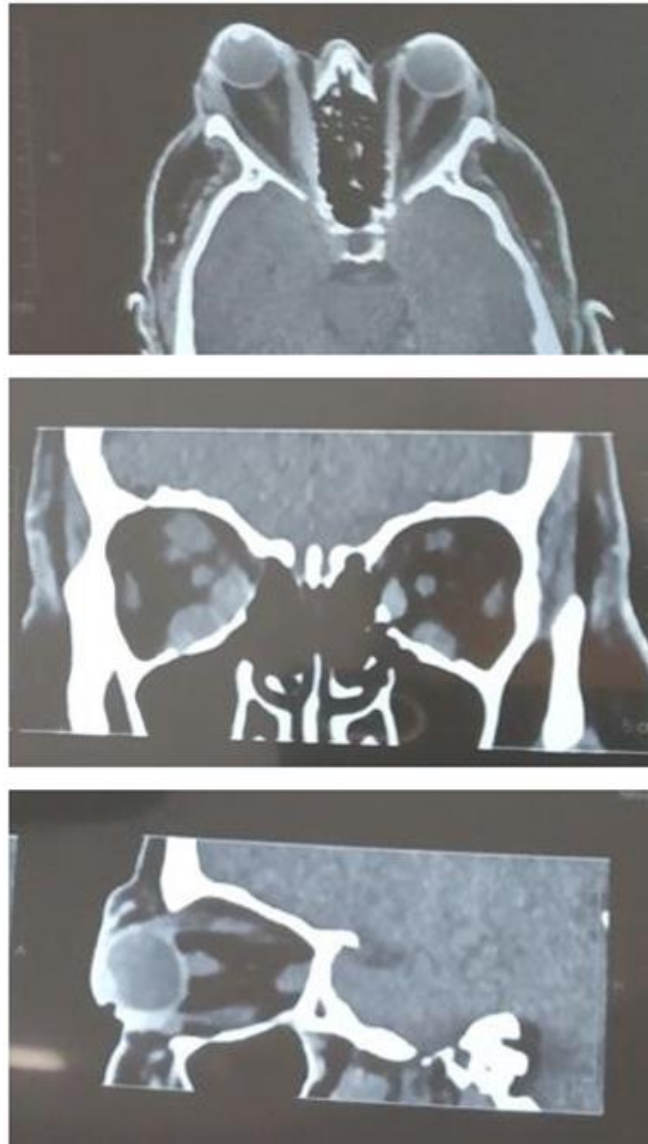


Рис.1.2 Комп'ютерні томограми в різних площинах зі змінами м'яких тканин орбіт у пацієнтки з ендокринною орбітопатією

Наявність непостійної або постійної диплопії, зниження об'єму рухливості очного яблука є важливими аспектами, які впливають на якість життя пацієнтів з ЕО. Найпростішим загальноприйнятим методом визначення рухливості очей є суб'єктивний метод визначення напрямку обмеження рухів очного яблука у дев'яточох положеннях погляду, коли пацієнта просять подивитися у різних напрямках і визначають, у якому напрямку погляду є обмеження. Об'єктивно в оцінити об'єм рухливості очних яблук можна на периметрі Гольдмана в градусах у чотирьох меридіанах -  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  та  $360^\circ$  [44] та методом автоматизованого аналізу двовимірних зображень очних яблук у 8-ми напрямках погляду [45].

Результати даних обстежень важливі для діагностики функціонального стану екстраокулярних м'язів ока, динамічного спостереження та оцінки результатів лікування пацієнтів з ЕО.

Розрізняють міогенну форму ЕО, для якої характерне переважне збільшення об'єму екстраокулярних м'язів («симптом пляшечки кока-коли» на КТ або МРТ), ліпогенну форму ЕО з переважаючим збільшенням об'єму орбітальної жирової клітковини (наявний проптоз при нормальному об'ємі екстраокулярних м'язів на КТ або МРТ) та одночасне збільшення як об'єму екстраокулярних м'язів так і об'єму орбітальної жирової клітковини на КТ або МРТ.

Візуалізація орбіти за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) відіграє важливу роль у діагностиці та диференційній діагностиці ЕО в сукупності з клінічними симптомами, оскільки збільшення екстраокулярних м'язів може виникнути внаслідок ряду запальних, неопластичних або судинних захворювань. Пацієнти з ЕО зазвичай мають симетричне розширення екстраокулярних м'язів обох орбіт, хоча може мати місце асиметричне ураження м'язів [46].

Перерозтягнення зорового нерва внаслідок появи сильного екзофтальму [47] та його компресія збільшеними прямими екстраокулярними м'язами на верхівці орбіти [48,49] були визнані різними дослідниками основними причинами ОН як наслідку ЕО.

Зважаючи на те, що наявність апікального скупчення ЕОМ на КТ-зображеннях сильно корелює з ОН при ЕО, деякі автори при дослідженнях КТ запропонували індекси, призначені для об'єктивного виявлення ОН різними способами [7, 8].

Наприклад, Баррет з співавторами в своєму дослідженні, заснованому на лінійних вимірюваннях екстраокулярних м'язів і кісткової орбіти, описали простий метод кількісної оцінки впливу екстраокулярних м'язів на стан зорового нерва, відомий як «м'язовий індекс Баррета» [7]. Горизонтальний м'язовий індекс виражали як відсоток зайнятої ширини орбіти латеральним і медіальним

прямим м'язами, а вертикальний - як відсоток від зайнятої висоти орбіти нижнім прямим м'язом і верхньою групою м'язів. Відповідно, більше з цих двох значень вважали кінцевим м'язовим індексом та використовували в аналізі даних. Даний індекс при 67% або більше вказує на компресивну оптичну нейропатію з діагностичною чутливістю 67%.

В одиничних дослідженнях опубліковано дані щодо об'єму м'язової та жирової тканин у пацієнтів з ЕО в абсолютних значеннях. За нашими відомостями, Regensburg et al. (2008) були одними з перших, хто запропонував використовувати комп'ютерне моделювання на основі КТ сегментації для розрахунку об'ємів м'яких тканин орбіти [50]. Застосування цього методу надало можливості для розрахунку абсолютних значень орбітальної жирової клітковини та екстраокулярних м'язів для діагностики типу ЕО, а також для індивідуального планування хірургічної тактики ЕО.

Таким чином, вчасна вірна діагностика з визначенням ступеня важкості, активності й типу ЕО значно збільшує шанси позитивних результатів лікування й реабілітації даних пацієнтів. Найкраще піддається консервативному лікуванню ця патологія в активній фазі, яка триває 18-24 місяці. В неактивній фазі, коли є фіброзні зміни, методом вибору залишається реабілітаційна хірургія, яка для досягнення кращих результатів, потребує застосування персоналізованого підходу.

### **1.3 Підходи до лікування ЕО і можливі їх ускладнення**

Підходи до лікування ЕО змінювались з часом завдяки розвитку науки і глибшому розумінню етіології і патогенезу даного захворювання.

Основними напрямками терапії ЕО є досягнення еутиреозу, застосування кортикостероїдів, місцева променева терапія, хірургічне втручання, яке включає реабілітаційну хірургію і декомпресію орбіти.

Після доповіді Лорда Брейна в 1955 році, глюкокортикоїди були основою лікування орбітопатії Грейвса [25].

В другій половині ХХ ст. з'являється чимало публікацій про застосування в пацієнтів з тяжкою ЕО кортикостероїдів [52-56]. Після проведеного лікування залежно від шляху введення (per os, в/в, субкон'юнктивально, ретробульбарно) спостерігали більшою чи меншою мірою виражені позитивні результати: зниження хемозу і запальних змін кон'юнктиви, зменшення проптозу, покращення очних рухів, зниження двоїння, підвищення гостроти зору.

Кортикостероїди ефективні при лікуванні ЕО через автоімунне походження процесу внаслідок протизапальної та імуносупресивної дії, включаючи порушення функції Т- і В-лімфоцитів, пригнічення функції імунокомпетентних клітин та пригнічення вивільнення медіаторів, в тому числі цитокінів [57], а також зниженню синтезу і секреції глікозамінгліканів орбітальними фібробластами [58,59]. Проте недоліками даного лікування є можливі системні побічні ефекти та ускладнення: кушингоїдні зміни, діабет, артеріальна гіпертензія, неврози, загострення хронічних захворювань, остеопороз, виразкова хвороба, гірсутизм, катаракта, печінкова недостатність, рецидив захворювання при зниженні дози препарату [60-62].

Місцеві ін'єкції кортикостероїдів мають менш виражений клінічний ефект порівняно з системним введенням, згідно результатів дослідження Marcossi C. et al. 1987р. (25 % порівняно з 60%), але побічні ефекти також менше виражені і включають периокулярну біль або дискомфорт після введення ліків, поодинокі кон'юнктивальні крововиливи, підвищення внутрішньоочного тиску, фіброз сполучних тканин [63].

На сьогодні EUGOGO-2021 рекомендовано як лікування першої лінії для більшості пацієнтів із середньотяжкою активною ЕО високі дози глюкокортикоїдів з кумулятивною дозою 4,5 г метилпреднізолону, протягом 12 тижневих внутрішньовенних інфузій (шість інфузій по 0,5 г, потім шість інфузій по 0,25 г) та мікофенолат натрію 0,72 г на добу протягом 24 тижнів. Ця схема прийому дуже добре переноситься і значно покращує якість життя. У випадках важкої ЕО кумулятивну дозу метилпреднізолону збільшують до 7,5г [64-66].

Частота і важкість вище зазначених ускладнень залежать від дози, шляху введення, тривалості лікування та ін. Тому в кожному конкретному випадку залежно від важкості й активності ЕО, а також анамнезу пацієнта і наявності супутньої патології необхідно індивідуально підбирати схему лікування і шлях введення кортикостероїдів.

Використання променевої терапії ЕО ефективно завдяки своїй неспецифічній протизапальній дії, пригніченню лімфоцитів, які інфільтрують орбіту, зміні відношення Т-хелперів / Т-супресорів, зниженню вироблення глікозамінгліканів орбітальними фібробластами [67-69].

Donaldson et al. першими застосували опромінення лінійним 4-6 мВ прискорювачем в групі 23 пацієнтів з важкою ЕО, після чого відзначили хороші і відмінні результати лікування в 15 пацієнтів (65%) [70].

В ряді досліджень кумулятивна доза становить 20 Gy, фракціонована на 10 доз протягом двохтижневого періоду, щоб зменшити виникнення можливих ускладнень – радіаційно-індукованої катаракти, ретинопатії, ураження зорового нерву. Проте найнебезпечнішим є ризик канцерогенного ефекту, який згідно даних опублікованих досліджень становить близько 0,3 – 1,2% [71].

Лікування другої лінії середньоважкої та активної ЕО включає різні варіанти: а) другий курс внутрішньовенних інфузій метилпреднізолону (7,5 г) після ретельного офтальмологічного обстеження та оцінки результатів біохімічних показників крові пацієнта, б) пероральний преднізон/преднізолон у поєднанні з циклоспорином або азатіоприном, в) орбітальна променева терапія в поєднанні з пероральним або внутрішньовенним введенням глюкокортикоїдів, г) тепротумумаб; (г) ритуксимаб, (д) тоцилізумаб [72-75]. На жаль, через високу вартість останні три препарати майже не використовуються при лікуванні пацієнтів з ЕО в Україні.

При тяжкій і середньоважкій ЕО, яка не реагує на лікування першої та другої лінії, застосовують хірургічне лікування, яке включає декомпресію орбіти (ургентну або планову) і реабілітаційну офтальмопластичну хірургію в неактивній формі захворювання. Хірургічна декомпресія спрямована на

зменшення об'єму вмісту орбіти та/або розширення орбітального об'єму, щоб змінити положення очного яблука (зменшити екзофтальм), відновити дренажну функцію вен, покращити м'язову моторику і підвищити гостроту зору [76-78].

Для збільшення об'єму кісткової орбіти розширюють медіальну, бічну стінки орбіти, або дно орбіти, і/або видаляють певну кількість інфраорбітальної жирової клітковини (зазвичай з інфралатеральних та інфрамедіальних відділів).

Розвиток хірургічних методів декомпресії як невідкладної допомоги даній категорії хворих розвивалися паралельно з консервативними, при чому дозволяли досягти позитивних результатів значно швидше.

В основі хірургічної декомпресії лежить принцип зменшення об'єму м'яких тканин орбіти (жирова декомпресія), збільшення доступного об'єму в орбіті (кісткова декомпресія стінок орбіти) або їх комбінація.

Загальний хірург Dollinger першим в 1890р. провів декомпресію орбіти через боковий доступ, описаний Kroenlein роком раніше. Проте дана операція не отримала широкого поширення через косметичні аспекти - помітні шрами [79].

Майже через сорок років по тому в 1929р. віденський отоларинголог Hirsch описав 56 випадків видалення дна орбіти. Двома роками пізніше американський нейрохірург Howard C. Naffziger повідомив про видалення верхньої стінки орбіти транскраніальним доступом [80].

Медіальну стінку було вперше видалено після етмоїдектомії Kistner в 1939р. Комбіновану 2-стінкову декомпресію (медіальна стінка + дно орбіти) трансантральним доступом здійснили наприкінці 50-х років ХХ ст. Walsh and Ogura, а Kennedy - в 1990р. з застосуванням ендоскопічного обладнання.

Офтальмологи починаючи з 80 – х років ХХ ст. проводили декомпресії медіальної стінки та дна орбіти спочатку використовуючи трансантральний, а потім трансорбітальний доступ.

У 1981 році McCord запровадив підхід «розмахуючи повікою» з бічною кантотомією та кантолізом, з подальшим вивертанням нижньої повіки, щоб розширити надріз у нижньому склепінні для двостінної (антрально-етмоїдальної) або тристінної (антрально-етмоїдально-бічної) декомпресії [80].



Чотиристинну декомпресію орбіти виконали Kennerdell and Maroon в 1982р. в серії випадків, коли величина екзофтальму перевищувала 30мм [81].

На початку 90-х років ХХ ст. популярною стала запропонована Goldberg трансорбітальна глибока латеральна декомпресія орбіти, в якій поєднувались трансорбітальний доступ з сфеноїдальною декомпресією, описаною MacCarty.

В 1990р. з метою декомпресії Olivari запропонував видалення параорбітальної жирової клітковини транспальпебральним доступом. Дана методика включає повне видалення позашкірної і часткове – внутрішньоорбітальної жирової клітковини. В описаній серії пацієнтів середній об'єм видаленої жирової клітковини становив 6.0 см<sup>3</sup>, при цьому величина екзофтальму зменшилась в середньому на 5.9 см<sup>3</sup> [82]. У ретроспективному огляді Cheng AM et al., 2018, який включав 1604 випадки жирової декомпресії орбіти, відмічено середнє зменшення проптозу на 4.1±1.3 мм при середньому об'ємі видаленої параорбітальної жирової клітковини 4.5±1.1мл. При цьому вперше виявлену диплопію зафіксовано в 3.3% випадків [83].

Вище описані дані свідчать про пошуки оптимального способу декомпресії орбіти і їх комбінацій, який би забезпечив максимальне зменшення екзофтальму, зниженню ВОТ при мінімальних інтра – та постопераційних ускладненнях.

Узагальнені літературні дані величини зменшення екзофтальму та частоти появи диплопії як найчастішого ускладнення при проведенні різних видів декомпресії орбіти представлено в Таблиці 1.2 [79,80,84,85].

Leong et al. у дослідженні 4176 випадків декомпресій орбіти повідомляє, що частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить близько 9.3% [86]. Проте реальні цифри можуть бути й вищі, оскільки багато авторів не вказують про наявність ускладнень при публікації результатів своїх досліджень, що охоплюють невелику кількість випадків, хірурги найчастіше застосовують ті техніки декомпресії орбіти, якими найкраще володіють, використовуючи при цьому різні (зовнішні, внутрішні, комбіновані) доступи.

Таблиця 1.2

**Ефективність різних видів декомпресії орбіти та частота  
постопераційної диплопії**

<i>№ п/п</i>	<i>Оперативне втручання</i>	<i>Величина зменшення екзофтальму, мм</i>	<i>Частота виникнення вторинної диплопії</i>
1.	Жирова декомпресія орбіти	3.5-5.9	0-25%
2.	Декомпресія дна орбіти	3.0-4.0	10-35%
3.	Декомпресія латеральної стінки орбіти	2.7-4.2	0-6%
4.	Інфери-медіальна декомпресія орбіти	3.5-5.0	10-35%
5.	Збалансована декомпресія латеральної і медіальної стінок орбіти + жирова декомпресія	4.0-5.5 до 6.5	11-30%
6.	Тристінкова (латеральна, медіальна стінки+дно орбіти) декомпресія орбіти	4.5-7.0	10-15%
7.	Чотиристінна декомпресія орбіти	10.0-17.0	-

Системний огляд літератури щодо інтра- та постопераційних ускладнень декомпресії орбіти в базах PubMed і Cochrane, проведений S. Sellari-Franceschini et al., 2016 включає 957 пацієнтів (1762 орбіти), оперованих з грудня 1992 р. по грудень 2014 р. Серед основних ускладнень хірургічного лікування ЕО найчастіше зустрічаються атрофія скроневої ділянки (100%), гіпестезія V2 (9.7% - 13 %), гіпестезія V1 (8,0 %), витік спинномозкової рідини в наслідок пошкодження мозкових оболонок в середній або передній черепній ямці (0.67%

- 2.55%), втрата гостроти зору (0.13% -3.23%), кровотечі в орбіті (0.25%) та ін.[85].

На противагу кістковій декомпресії орбіти жирова є безпечнішою. R. Willaert et al., 2019 відзначають появу 161 ускладнення після жирової декомпресії орбіти у 2336 пацієнтів, тобто середня частота ускладнень після жирової декомпресії орбіти - 6,9% [87]. Було зафіксовано кровотечі, інфекційні процеси, сенсорні пошкодження нервів, кон'юнктивіт/хемоз кон'юнктиви, зміну положення повік, рецидив проптозу.

Тимчасові ускладнення були наявні від 0,01% до 16% усіх пацієнтів, а постійні у 2–22% відповідно. Проте найчастіше стійка первинна диплопія після жирової декомпресії орбіти (у 15 % випадків) найчастіше турбує пацієнтів і є причиною зниження якості життя.

У пацієнтів з диплопією у випадку значного погіршення якості життя (визначається використовуючи Анкету якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)) лікар – страболог проводить корекцію шляхом підбору призм або усуває косоокість хірургічно. Метою хірургічної корекції є досягнення симетричних рухів обох очей для відновлення бінокулярного поля зору. У більшості випадків це досягається рецесією одного або кількох уражених м'язів, оскільки у більшості пацієнтів зміщення становлять не більше  $10^{\circ}$ - $15^{\circ}$  (20-30 PD). Важча клінічна ситуація у пацієнтів з вираженим обмеженням рухів очей і великими кутами косоокості, яка часто виникає після медіальної і/або нижньої декомпресії [88].

Також слід зазначити, що хірургічне лікування повинно протікати у такій послідовності згідно рекомендацій EUGOGO 2016: орбітальна декомпресія, потім хірургічне втручання при косоокості, подовження повік, а згодом блефаропластика/чи пластика брів (виконується офтальмопластичним хірургом), оскільки побічні ефекти попереднього втручання можуть перешкоджати наступному кроку. До того ж реабілітаційні операції проводяться лише фахівцями, що мають досвід роботи з пацієнтами з ЕО [38] .

Залежно від форми ЕО буде змінюватись підхід до вибору виду оперативного лікування, адже для міогенної форми ЕО характерне переважне збільшення об'єму екстраокулярних м'язів, ліпогенної форми ЕО - переважаюче збільшення об'єму орбітальної жирової клітковини, а для змішаної форми ЕО - одночасне збільшення як об'єму екстраокулярних м'язів так і об'єму орбітальної жирової клітковини. Оскільки єдиний правильний підхід на даний час не визначено, то хірургам, виходячи з власного досвіду та наявної форми ЕО в кожного конкретного пацієнта, необхідно обрати вид декомпресії орбіти індивідуально для досягнення оптимальних результатів лікування.

Сьогодні стрімкий розвиток цифрових технологій невід'ємний від сфери медицини, тим самим відкриваючи нові перспективи в діагностиці та лікуванні багатьох патологій, зокрема ЕО.

Серед сучасних трендів розвитку медицини в аспекті планування хірургічних втручань та точної їх реалізації можна відзначити використання Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) технології, яка допомагає розв'язувати найскладніші клінічні задачі в різних галузях медицини, зокрема в щелепно-лицевій та офтальмопластичній хірургії [89-92].

CAD (Computer-Aided Design) в медицині передбачає використання автоматизованих систем проектування з використанням комп'ютерних технологій для створення тривимірних комп'ютерних моделей біологічних об'єктів з можливістю планування хірургічних втручань і прогнозування їх анатомічних наслідків, створення моделей імплантатів, фіксаторів, визначення їх оптимальної форми і розташування. CAM (Computer-Aided Manufacturing) – автоматизовані системи виробництва, контрольовані комп'ютерними технологіями відповідно моделі, створеної на попередньому етапі [93].

Для реалізації протоколу лікування пацієнтів з ЕО з використанням CAD/CAM технологій діагностичний етап передбачає проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії черепа. Дані комп'ютерної томографії експортуються в програмне середовище, де проводиться оцінка стану кісткової тканини, об'єму м'якотканинних структур, планування об'єму

майбутнього оперативного втручання [94]. Далі проводиться сегментація анатомічних об'єктів – створення віртуальних тривимірних моделей шляхом їх виділення за рентгенологічною щільністю.

Точний розрахунок співвідношення «жир/м'язи» для пацієнтів з ЕО у порівнянні з контрольними показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм ЕО та визначення структур м'яких тканин орбіти, найбільш відповідальних за зміни положення очного яблука та/або виникнення нейропатії зорового нерва в кожному клінічному випадку є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

Kamer et al. в своєму дослідженні визначали морфометричні показники 140 орбіт за допомогою комп'ютерного 3D моделювання на основі даних СТ орбіт. Знайдено значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти від 18.9 мл до 33.4 мл, об'єму очного яблука від 6.0 мл до 10.1мл, кута орбітального конуса від 39.7° до 65.7°, тому при застосуванні стандартних підходів результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятись [5,6].

В літературі наявні тільки поодинокі повідомлення присвячені дослідженню волюмо-морфометричних характеристик орбіт та її м'якотканинного вмісту при ЕО. У 2008 році Noortje I. Regensburg et al. опублікували результати дослідження, яке підтвердило, що розрахунок об'єму м'яких тканин орбіти за допомогою техніки ручної сегментації для КТ і спеціального програмного забезпечення Mimics (Materialise) є надійним і точним інструментом. Автори зазначали, що точність розрахунків між двома спостерігачами коливалася від +0,7% до -0,7% для об'єму орбітальної жирової клітковини і від -1,5% до -2,2% для об'єму екстраокулярних м'язів. Загалом середні відмінності між повторними розрахунками були меншими за 5%, а коефіцієнт внутрішньокласової кореляції варіював від 0,961 до 0,999 [50].

Враховуючи необхідність індивідуального підходу до пацієнта, використання CAD / CAM технологій в лікуванні ендокринної орбітопатії має ряд переваг: попереднє вивчення морфології орбіти в кожному конкретному випадку може бути корисним для діагностики різних форм ЕО, вибору методу

оперативного втручання, а також планування необхідного зменшення екзофтальму.

Проте, варто зазначити, що недоліками застосування CAD / CAM технологій є багатоетапність і трудомісткість процесу (проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії та експортування даних в програмне середовище, сегментація анатомічних об'єктів і створення віртуальних тривимірних моделей шляхом їх виділення за рентгенологічною щільністю), міждисциплінарний підхід з залученням біоінженера, офтальмолога й щелепно-лицьового хірурга та висока вартість.

#### **1.4 Тривога і депресія в пацієнтів з ЕО**

Відомо, що в пацієнтів з захворюваннями щитовидної залози частота нервово-психічних розладів вища, ніж в популяції. Поєднання дисфункції щитовидної залози (ЩЗ) і нервово-психічних розладів давно описано дослідниками (Graves, 1835; Basedow, 1840).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає психічне здоров'я як стан добробуту, за якого кожна людина може втілювати власні здібності, справлятися зі звичайними життєвими стресами, діяльно та плідно працювати, а також здійснювати внесок у життя своєї спільноти.

За глобальною оцінкою ВООЗ, 3,8% населення відчуває депресію, у тому числі 5% дорослих (4% серед чоловіків і 6% серед жінок) і 5,7% дорослих старше 60 років. На сьогодні 280 мільйонів людей у світі страждають на депресію [95]. Від тривожного розладу страждає близько 3,6% світового населення [96].

У 2020 році через пандемію COVID-19 значно зросла кількість людей в світі, які живуть із тривожними та депресивними розладами. За початковими оцінками лише за один рік відмічено збільшення на 26% і 28% відповідно тривожних і великих депресивних розладів [97]. Крім того, через повномасштабну війну РФ проти України проблема захисту психічного здоров'я наших співгромадян надзвичайно загострилася. За оцінками Всесвітньої

організації охорони здоров'я, кожна п'ята людина, яка зазнала впливу війни, має ризик розвитку негативних наслідків для психічного здоров'я таких як депресія, тривога, посттравматичний стресовий розлад та інші. Так, за прогнозами Міністерства охорони здоров'я України, психологічної допомоги через наслідки війни потребуватимуть понад 15 млн українців, що є актуальною проблемою для нашого суспільства.

Таким чином, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресивний розлад (також відомий як депресія) є поширеним психічним розладом, який характеризується сумом, втратою інтересу або задоволення, почуттям провини або низькою самооцінкою, порушення сну або апетиту, відчуттям втоми та зниженою концентрацією уваги. Депресія може бути тривалою або періодично повторюватися, що значно погіршує здатність людини працювати на роботі чи справлятися з щоденними справами. Даним захворюванням частіше страждають жінки, ніж чоловіки [96].

Тривожні розлади відносяться до групи психічних розладів, що характеризуються надмірним страхом і занепокоєнням, включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад, фобії, соціальний тривожний розлад та інше. Пов'язані з цим порушення поведінки можуть призвести до значного страждання або порушення щоденного функціонування[96].

Серед гормонів, які тісно пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС), гормони ЩЗ мають вирішальне значення для регуляції розвитку і диференціювання нейронів і нейроглії і, отже, для розвитку і функціонування ЦНС. Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь являє собою складну взаємодію між декількома факторами: гормонами ЩЗ, ферментами дейодизації, білками-переносниками і рецепторами.

Секреція тиреоїдних гормонів регулюється гіпофізарним ТТГ, який, у свою чергу, стимулюється гіпоталамічним TRH і знижується гормонами щитовидної залози. Близько 20% Т3 знаходиться в корі головного мозку і виділяється безпосередньо з щитовидної залози, а решта 80% з'являється після перетворення

T4 ферментами дейодизації в гліальних клітинах, і T4 повинен увійти ці клітини через спеціальні білки-переносники.

Зниження рівня трийодтироніну (T3) тісно пов'язане з депресією та тривогою, через його регуляторний вплив на серотонін і норадреналін [98]. За даними мета-аналізу, введення T3 додатково до основного лікування трициклічними антидепресантами при рефрактерній депресії були ефективними у 25% випадків [99], що свідчить про посилення дії серотоніну і норадреналіну під впливом T3.

Під час депресії секреція тиреотропін-рилізінг гормону (ТРГ) гіпоталамусом стимулює зниження рівня серотоніну. Відповідно тиреотропін-рилізінг гормон (ТРГ) пригнічується серотоніном, що призводить до секреції тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом з подальшим виробленням щитовидною залозою тироксину (T4) і трийодтироніну (T3). Відомо, що в пацієнтів з депресією без наявних захворювань щитовидної залози, рівень T4 є близьким до верхньої межі норми, а при середніх нормальних значеннях T4 симптоми депресії покращується [98].

Результати дослідження Rouchell AM et.al. 2002. показують, що гіпотиреоз і гіпертиреоз корелюють з депресією на 56% і 31% відповідно [100]. З іншого боку, відхилення в аналізах гормонів щитовидної залози виникають під час депресії, що свідчить про зв'язок з гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною віссю (НРТ).

З іншого боку, як аутоімунне захворювання, ХГ може спричинити системну імунну активацію та високий рівень факторів запалення в кровоносному руслі, що призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (НРА) і гіперсекреції споріднених гормонів.

Лімфоцити та цитокіни, які можуть надходити і впливати на центральну нервову систему через нерви, рідини організму, гематоенцефалічний бар'єр, цитокінові рецептори та інші шляхи [101] відіграють значну патогенну роль в протіканні ХГ [102]. Вплив цитокінів може призводити до різних нервово-психічних ефектів, зокрема, розладів метаболізму нейромедіаторів, викликаючи



дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру і дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (НРА), що відіграє важливу роль у розвитку депресії.

Зміни рівнів різних цитокінів з потенціалом впливу на метаболізм нейромедіаторів широко спостерігався в тканини щитовидної залози та орбіти пацієнтів з ХГ [103], що можна підсумувати як збільшення прозапальних цитокінів і зниження протизапальних цитокінів. За даними дослідження Ujhely et. al., 2012, що включало порівняння рівнів прозапальних цитокінів у сльозах пацієнтів з ХГ та здорових пацієнтів контрольної групи, було виявлено, що вивільнення IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-18, TNF-a та RANTES значно підвищені в пацієнтів із ГР та офтальмопатією Грейвса [104].

Тому при ХГ через постійну стимуляцію системи цитокінів, гіпоталамічний кортикотропін-рилізинг гормон (CRH) та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і норадренергічна система будуть постійно активовані, оскільки збільшується рівень прозапальних цитокінів, які беруть участь у стимуляції гіперактивності кортикотропін-рилізинг гормону/гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. [105-107]. До того ж постійна активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи послаблює протизапальні функції в організмі та призводить до підвищення ризику депресії.

На Рис.1.3. Представлено схему впливу хвороби Грейвса на розвиток депресії за Song et al., 2023. Проаналізувавши дану схему, можна зробити висновок, що специфічні шляхи аутоімунних реакцій, гормональні порушення та дисбактеріоз мікробіоти при ХГ запускають дисфункцію нейронів у мозку та сприяють розвитку депресії [108].

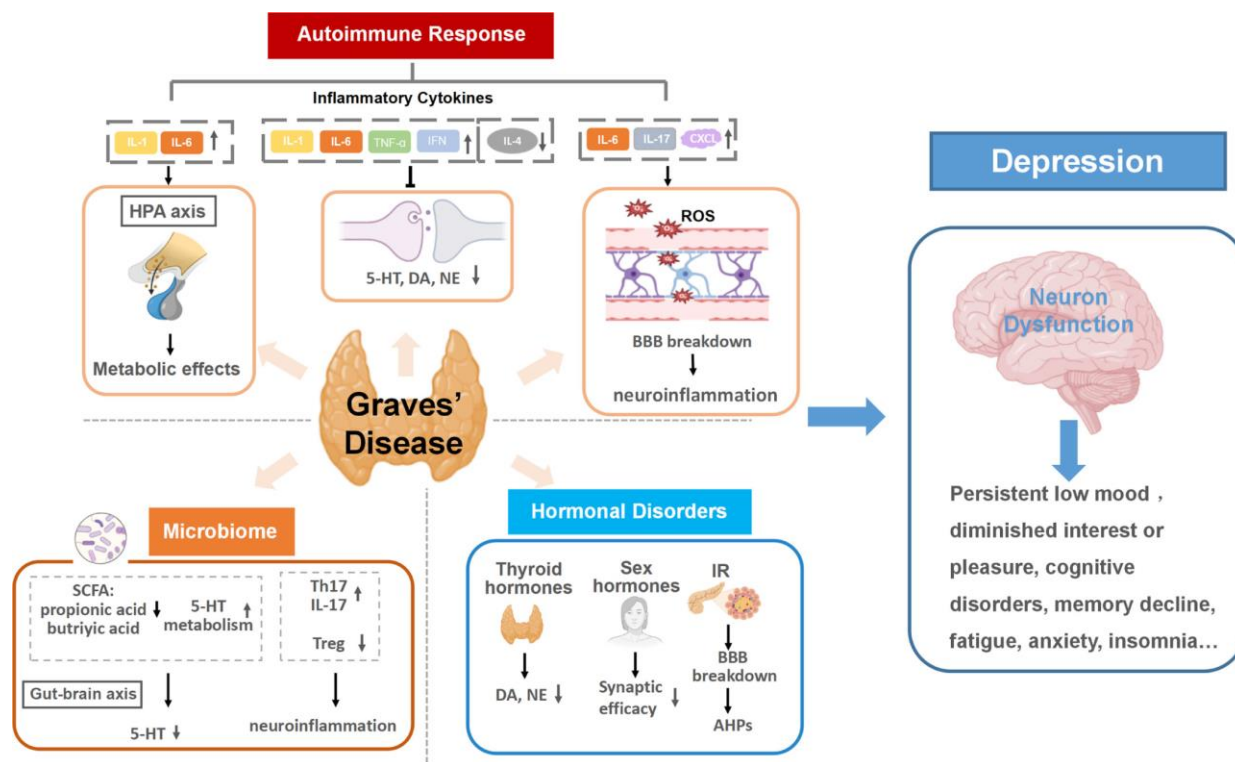


Рис 1.3 Хвороба Грейвса (гіпертиреоз) як чинник депресії

*Примітки:* HPA- гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової система; 5-HT-5-гідрокситриптамін; DA-дофамін; NE-норадреналін; ROS-активні форми кисню; BBB- гематоенцефалічний бар'єр; SCFA-коротколанцюгові жирні кислоти; IR-інсулінорезистентність; АНР-післягіперполяризація.

Багато робіт підтверджують, що гіпотиреоз пов'язаний з депресією (Gold MS et al.1981, Hall RC, 1999, Radanovic-Grguric L et al.2003, Larisch R et al. 2004, Thvilum M et al. 2014), а гіпертиреоз з підвищеною поширеністю тривоги і депресії ( Brandt F, 2014), особливо на ранній стадії хвороби Грейвса (Stern RA et al.1996, Trzepacz PT et al.1988, Elberling TV et al.2004, Gulseren S et al. 2006) [109-116].

Дані мета-аналізу Siegmann et al., 2018 також вказують на кореляцію між наявним аутоімунним тиреоїдитом і тривогою та/або депресією у більше ніж 44 000 пацієнтів, зокрема відношення шансів виникнення депресії становило 3,31 (95% ДІ =2,00-5,48), а тривожних розладів - 2,32 (95% ДІ=1,40-3,85) [117].

У дослідженні Bové KB et al. 2014 за допомогою шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale) визначалася поширеність депресії 10 % при хворобі Грейвса проти 4% при вузловому зобі ( $p = 0,038$ ), тривожності - 18 % проти 13% ( $p = 0,131$ ) у 157 пацієнтів, до того ж симптоми тривоги збільшувалися із збільшенням тривалості хвороби Грейвса ( $p = 0,04$ ) [107].

Серед 121 пацієнта з середньоважкою та/або важкою ЕО, яким планували виконати хірургічну декомпресію орбіти, можливі випадки клінічної депресії були виявлені Wickwar S et al. 2015 у 26% випадків, а 37% мали можливий клінічний рівень тривоги, при цьому 21% учасників виявлено наявність і першої і другої [9].

Ghanem AA et al. 2010 зазначають, що показники тривоги, фобії, депресії та істерії є значно вищими в пацієнтів з середньоважкою ЕО і проптозом більше 22 мм, ніж у контрольній групі пацієнтів з легкою ЕО, проптозом менше 21 мм без диплопії [118].

ЕО через спонтанний ретробульбарний біль, почервоніння повік, почервоніння кон'юнктиви, набряк повік, набряк кон'юнктиви (хемоз), можливу диплопію, екзофтальм є причиною не лише фізичного, а й психологічного дискомфорту. Таким чином захворювання виступає травмуючою ситуацією на певному етапі життя особистості.

Фактично, розвиток нервово-психічних розладів у пацієнтів з ЕО пов'язаний і з впливом дисбалансу тиреоїдних гормонів на нервову систему і з психологічним дискомфортом, який є викликаним зниженням якості життя, соціальних взаємодій і рецидивуючим перебігом захворювання [119].

Загалом, на підставі вищевикладеного, можна зробити висновок, що вивчення рівня тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО є актуальною проблемою в аспекті комплексної діагностики і лікування для покращення прогнозу і якості життя.

## 1.5 Оцінка якості життя в пацієнтів з ЕО

Якість життя пацієнтів з ЕО може бути знижена через наявність різних чинників – фізичних симптомів захворювання (спонтанний ретробульбарний біль, почервоніння повік, почервоніння кон'юнктиви, набряк повік, набряк кон'юнктиви, можливу диплопію, екзофтальм), психологічного дискомфорту через зміну зовнішнього вигляду, зниження соціальних взаємодій, неможливість виконувати звичну роботу або займатися своїм хоббі, впливом дисбалансу тиреоїдних гормонів на нервову систему.

На сьогодні за останніми європейськими рекомендаціями EUGOGO 2021 прописано необхідність визначення якості життя пацієнтів до чи після лікування (медикаментозного, хірургічного).

Нещодавній систематичний огляд Lee et al., 2020, показав, що Анкета оцінки якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)) є найкращим інструментом оцінки якості життя для конкретного захворювання з його високою валідністю й надійністю [120].

Вивчення якості життя в 145 вперше виявлених хворих на ЕО демонструє вищі показники за шкалою GO-QOL у пацієнтів з легкою формою захворювання. Показники GO-QOL по функціональній шкалі зорових функцій та шкалі зовнішнього вигляду становили  $70,91 \pm 27,83$  та  $61,29 \pm 26,37$  відповідно у пацієнтів з ЕО. До того ж по функціональній шкалі зорових функцій та шкалі зовнішнього вигляду бали були нижчими в групі середньоважкої ЕО ( $62,71 \pm 28,77$  та  $57,52 \pm 26,49$  відповідно), ніж у групі ЕО легкого ступеня ( $85,58 \pm 18,77$  та  $68,02 \pm 24,99$  відповідно) [121].

Результати дослідження якості життя 310 пацієнтів з ЕО в німецькому багатопрофільному університетському орбітальному центрі для шкали зорових функцій та шкали зовнішнього вигляду становили  $72,5 \pm 1,4$  та  $71,3 \pm 1,5$  відповідно. Так само як і у вище описаних даних, для шкали зорових функцій та шкали зовнішнього вигляду бали були вищими при легкій ЕО ( $82,2 \pm 2,2$  та  $86,0 \pm 17,6$ ), ніж при середньоважкій ЕО ( $66,6 \pm 1,8$ , та  $65,5 \pm 25,5$ ), і дуже важкій ЕО,

що загрожує зору ( $41,9 \pm 9,9$  і  $58,5 \pm 9,0$ ). Також авторами відмічено нижчі бали по шкалі зорових функцій та шкали зовнішнього вигляду при активній ЕО ( $63,3 \pm 2,2$  і  $64,5 \pm 2,2$ ), ніж на неактивній ( $77,0 \pm 1,9$ ; і  $78,3 \pm 1,8$ ). Щодо впливу такого досить поширеного клінічного симптому в пацієнтів з ОЕ як диплопія, то для шкали зорових функцій було отримано показник  $81,6 \pm 1,8$  у пацієнтів без і  $62,4 \pm 2,0$  у пацієнтів з диплопією [10].

Дослідження якості життя 100 пацієнтів з США з середньою тривалістю ЕО  $5,8 \pm 5,9$  років, показало, що загальний показник GO-QOL становить  $60,5 \pm 21,8$ ; по функціональній шкалі зорових функцій -  $58,6 \pm 24,0$  бала і по шкалі, пов'язаній із зовнішнім виглядом -  $62,3 \pm 25,1$  бала. Попереднє лікування включених в дослідження пацієнтів включало системні кортикостероїди під час активної ЕО (25%), опромінення орбіт (5%) та хірургічне втручання (25%) [122].

Таким чином, за даними літератури, відзначається зниження якості життя в пацієнтів з ЕО по функціональній шкалі зорових функцій та по шкалі зовнішнього вигляду в групі пацієнтів з середньоважкою і важкою ЕО, а також при активному процесі.

## *Резюме до розділу 1*

Таким чином, на підставі аналізу сучасної літератури з досліджуваної проблеми було встановлено, що діагностика та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією залишається актуальним міждисциплінарним питанням, оскільки дана патологія впливає на якість життя пацієнтів, соціальні зв'язки, може призвести до втрати зору, що є медико-соціальною проблемою.

Перша лінія лікування за EUGOGO-2021 для пацієнтів із середньотяжкою активною ЕО включає високі дози глюкокортикоїдів з кумулятивною дозою 4,5 г метилпреднізолону, протягом 12 тижневих внутрішньовенних інфузій та мікофенолат натрію 0,72 г на добу протягом 24 тижнів. Лікування другої лінії представлено різними варіантами: другий курс внутрішньовенних інфузій метилпреднізолону (7,5 г), пероральний преднізон/преднізолон у поєднанні з циклоспорином або азатиоприном, орбітальна променева терапія в поєднанні з пероральним або внутрішньовенним введенням глюкокортикоїдів, тепротумумаб, ритуксимаб або тоцилізумаб.

При тяжкій і середньоважкій ЕО, яка не реагує на лікування першої та другої лінії, застосовують хірургічне лікування, що включає декомпресію орбіти (ургентну або планову) та реабілітаційну офтальмопластичну хірургію в неактивній формі захворювання. Оскільки, за даними різних авторів, частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить від 9,3 до 35 %, то актуальним є пошук нових можливостей для планування і проведення даного оперативного втручання з метою профілактики зазначених ускладнень.

Оскільки при застосуванні стандартних підходів результати хірургічного лікування в різних пацієнтів можуть значно відрізнятись через значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти та її м'якотканинного вмісту. Тому вивчення індивідуальних волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання, точний розрахунок співвідношення «жир/м'язи» для пацієнтів з ЕО у порівнянні з контрольними показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм

ЕО в кожному клінічному випадку є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

В комплексній діагностиці ЕО у даної когорти пацієнтів вивчення рівня тривоги і депресії, проведення оцінки якості життя є необхідною складовою комплексного менеджменту даної когорти пацієнтів, зокрема рекомендацій консультації психолога та/або психіатра.

Отже, персоналізований підхід до менеджменту хворих з метою оптимізації діагностики та прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії необхідний для вибору оптимального лікування, підвищення якості життя хворих, прискорення періоду медико-соціальної реабілітації.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн і матеріал дослідження. Загальна характеристика дослідження

Дослідження носило проспективно-ретроспективний характер і було клінічним, контрольованим, нерандомізованим; клас (рівень) доказовості III (C): нерандомізовані клінічні дослідження на обмеженій кількості пацієнтів.

Клінічні дослідження було проведено з дотриманням принципів біоетики та законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (2000), Конституції (1996) та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 42-7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Наказу МОЗ України № 66 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» (2006). Пацієнти, дані яких використовували у дисертаційному дослідженні, заповнили письмову згоду на участь в дослідженні.

Спеціалізовані офтальмологічні дослідження проводилося на базі медичного центру ТОВ "Медіцентр Україна" (м. Київ), відділення офтальмології КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

У пацієнтів першої групи без патології орбіти та допоміжного апарату ока (в кількості 71 особа (142 орбіти), що проходили лікування/консультувалися на клінічних базах кафедри в 2018-2022рр. було проведено аналіз комп'ютерних томограм методами КМ. Дану групу склало 38 чоловіків (53,5%) та 33 жінки (46,5 %), середній вік пацієнтів -  $40,93 \pm 15,69$  років (від 18 до 73 років). Результати, отримані в даній групі, були порівняні з аналогічними показниками, отриманими внаслідок аналізу комп'ютерних томограм 30 пацієнтів (60 орбіт) з ЕО, що проходили лікування/консультувалися на клінічних базах кафедри в



2018-2022рр. і яким не було проведено декомпресію орбіти на момент обстеження. Дану групу склало 10 чоловіків (29,4%) та 20 жінок (70,6%), середній вік пацієнтів -  $47,27 \pm 7,92$  років (від 37 до 61 року). Середня тривалість ЕО -  $38,33 \pm 42,92$  місяців (від 4 до 120 місяців).

Методами КМ було проведено порівняльний аналіз загального об'єму м'якотканинного вмісту орбіти, екстраокулярних м'язів та орбітальної жирової клітковини у пацієнтів з ендокринною орбітопатією та без патології.

40 пацієнтам з середньоважкою та важкою ЕО, які проходили лікування/консультувалися на клінічних базах кафедри в 2018-2022рр. і яким проводилось консервативна протизапальна терапія ендокринологом, було проведено анкетування з подальшим аналізом рівня тривоги та депресії і оцінки якості життя. Дану групу склало 12 (30%) чоловіків та 28 (70%) жінок, середній вік пацієнтів -  $45,55 \pm 9,92$  років.

Збір даних та введення записів даних проведення клінічного дослідження проводили у вигляді таблиць.

## **2.2 Методи клінічних досліджень**

### Критерії включення досліджуваних:

- наявність середньоважкої та важкої ендокринної орбітопатії,
- вік пацієнтів від 18 до 80 років,
- відсутність аномалії рефракції високого ступеню та патології сітківки,
- відсутність будь - яких оперативних втручань на органі зору,
- відсутність декомпенсованих та субкомпенсованих загальних захворювань (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та ін.),
- відсутність рентгенологічних ознак травми та неопластичних процесів щелепно-лицевої ділянки,
- підписана пацієнтом інформована згода на участь в дослідженні,
- здатність пацієнта до комплаєнсу з лікарем під час дослідження.

Критерії невключення досліджуваних:

- наявність ендокринної орбітопатії у пацієнтів віком до 18 років або старше 80 років,
- наявність аномалії рефракції високого ступеню та патології сітківки,
- наявність будь-яких оперативних втручань на органі зору,
- наявність декомпенсованих та субкомпенсованих загальних захворювань (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та ін.),
- перенесений інсульт, інфаркт міокарда в анамнезі,
- нездатність пацієнта до комплаєнсу з лікарем під час дослідження,
- наявність КТ орбіт незадовільної якості,
- відмова пацієнта.

Критерії виключення досліджуваних:

- відмова пацієнта на одному з етапів дослідження;
- недотримання пацієнтом лікарських призначень на одному з етапів дослідження.

### **2.3 Загальні офтальмологічні методи дослідження пацієнтів з ЕО**

**Візометрія.** Дослідження гостроти зору здійснювали за стандартною загальноприйнятою методикою на відстані 5 метрів з використанням апарату Рота та таблиць Сивцева – Головіна. Для проведення візометрії з корекцією використовували стандартний набір коригуючих лінз та пробну оправу.

**Тонометрія.** Вимірювання внутрішньоочного тиску здійснювали за допомогою безконтактного пневмотонометра (NT-530, Nidek, Японія). Для більш точного визначення внутрішньоочного тиску використовували тонометрію за Маклаковим. Рівень внутрішньоочного тиску оцінювали з поправкою на товщину рогівки.

**Біомікроскопія переднього відрізка ока.** Біомікроскопію переднього відрізка ока проводили в умовах медикаментозного мідріазу за допомогою щілинної лампи (Topcon), яка об'єднувала в собі функції мікроскопа та освітлювача.

Промінь щілинної лампи дозволяє роздивитись оптичні середовища та тканини ока й оцінити наявність в них патологічних змін.

**Біомікроскопія заднього відрізка ока.** Біомікроскопію заднього відрізка ока проводили в умовах медикаментозного мідріазу за допомогою тієї ж щілинної лампи (Topcon) та лінзи Ocular MaxField® Standard 90D. При виконанні обстеження лінзу тримали в перпендикулярній площині до рогівки досліджуваного, після появи рефлексу з очного дна повільно наближали мікроскоп до ока досліджуваного до появи чіткого зображення очного дна. Оцінювали стан ДЗН та сітківки і їхні зміни.

**Периметрія.** Периферичні межі поля зору досліджуваних оцінювалися методом кінетичної периметрії за допомогою сферичного периметра фірми («Carl Zeiss», Німеччина) у 8 меридіанах.

Дослідження проводили в положенні хворого сидячи і розташовувався так, щоб центральна фіксаційна ціль була на рівні очей, в мезопічних умовах (яскравість до 10 нт), з часом адаптації 4-5 хвилин, білим тестоб'єктом діаметром 1 мм<sup>2</sup>. Результати наносили на спеціальну карту.

**Авторефрактометрія.** Об'єктивне визначення рефракції очей проводили за допомогою автокераторефрактометра (HRK-7000A, Huvitz, Корея) з використанням загальноприйнятих методик та згідно інструкції для роботи з приладом.

**Екзофтальмометрія.** Для діагностики, а згодом і оцінки проведеного лікування в пацієнтів з ЕО вимірювалась величина екзофтальму (в англійській

літературі зустрічається також термін «проптоз») екзофтальмометром Гертеля. Екзофтальм (з лат. *exophthalmus*, від *ex-* — «з-», «ви-» + дав.-гр. *ὄφθαλμός* — «око») - це патологічний процес, який характеризується випинанням очного яблука вперед через збільшення в об'ємі внутрішньоорбітальних структур (окорухових м'язів, жирової клітковини й ін.). Класичним методом з 1907р. є вимірювання екзофтальму за допомогою екзофтальмометра Гертеля.

Екзофтальмометр Гертеля дозволяє точно виміряти виступ рогівки за допомогою простого вирівнювання вертикальних позначок на шкалі подвійної призми. Коли ці позначки перекриваються, ступінь виступу визначають безпосередньо з шкали, яка зазначена на приладі.

#### **2.4 Методи дослідження якості життя, рівня тривоги та депресії в пацієнтів з ЕО**

Якість життя пацієнтів з ЕО визначали за допомогою модифікованої Анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)), що складається з двох частин: перша - візуальне функціонування (10 запитань) і друга - зовнішній вигляд (8 запитань). Пацієнт самостійно відзначає наскільки він був обмежений у певних видах діяльності (водіння, переміщення по квартирі, прогулянки на свіжому повітрі, читання, робота з смартфоном/ноутбуком, перегляд телепередач та ін.), а також наскільки змінився його зовнішній вигляд, соціальні зв'язки, психологічний комфорт через захворювання щитоподібної залози впродовж минулого тижня.

Усі відповіді на запитання анкети оцінюються як «серйозно обмежено» – 1 бал, «дещо обмежено» – 2 бали, «зовсім не обмежено» – 3 бали. Результати відповідей на запитання 1–8 (візуальне функціонування) і 9–16 (зовнішній вигляд) сумують до двох вихідних оцінок від 10 до 30 балів, а потім переводять у два загальних бали від 0 до 100 за спеціальною формулою. Для обох загальних балів вищі показники вказують на кращу якість життя.

На запитання 1 і 2 можна виставити бали за відповіді «не маю водійських прав», «не вмію їздити» як пропущене значення. Загальний бал розраховується за формулою: загальний бал =  $((\text{вихідний бал} - *) / (2 \times *) \times 100)$ , де \* – кількість виконаних елементів.

Оцінку рівня тривоги і депресії проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), яка є скринінговим методом, що широко використовується у всьому світі та затверджена Державним експертним центром МОЗ України. Дана шкала запропонована A.S. Zigmond та R.P. Snaithe у 1983 р. як простий і доступний інструмент для виявлення емоційних розладів у пацієнтів стаціонарних відділень і складається з 14 запитань, відповідно по 7 запитань присвячених проявам депресії і тривоги. Результати оцінюють за сумою набраних балів наступним чином: 0 - 7 балів - норма; 8 - 10 балів - субклінічно виражена тривога/депресія;  $\geq 11$  балів — клінічно виражена тривога/депресія.

## **2.5 Лабораторне дослідження**

Пацієнтам було проведено гормональні та імунологічні дослідження венозної крові для визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), тироксину (Т<sub>4</sub>), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), антитіл до рецепторів тиреоглобуліну (АТрТТГ) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі (тест-системі) Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

## **2.6 Мультиспіральна комп'ютерна томографія орбіт**

Сьогодні значний прогрес в діагностиці і лікуванні багатьох захворювань, зокрема ендокринної орбітопатії можливий завдяки впровадженню в медичну практику такого методу візуалізації як комп'ютерна томографія. Променева діагностика ґрунтується на медичних і фізико-математичних знаннях, але саме

розвиток комп'ютерних технологій є ключовим у винайденні і вдосконаленні мультиспіральної комп'ютерної томографії. Комп'ютерна томографія – це рентгенологічний метод дослідження, який базується на комп'ютерній обробці безлічі рентгенівських зображень, з отриманням аксіальних пошарових зрізів досліджуваних органів і тканин пацієнта.

Всім пацієнтам було проведено комп'ютерну томографію орбіт на 64-зрізовому Philips Diamond Select Brilliance CT 64 з товщиною зрізу 0,5 мм. з діагностики(кількісні та/або якісні зміни екстраокулярних м'язів, орбітальної жирової клітковини та ін.) і диференційної діагностики ЕО (пухлини ретробульбарної клітковини, головного мозку, запальні процеси в орбіті та придаткових пазухах носу, тромбоз кавернозного синусу, аневризми судин головного мозку, травматичних пошкодження та ін.). Принцип роботи даного методу діагностики полягає в тому, що рентгенівська трубка випускає тонкий, в'ялоподібні пучок рентгенівських променів, який сканує певну ділянку тіла, рухаючись навколо неї по колу, а через встановлену кругову систему детекторів, які фіксують інтенсивність випромінювання після проходження через тканини організму отримана інформація передається на обробку комп'ютерними програмами.

Метод КТ заснований на вимірюванні і складній комп'ютерній обробці різниці ослаблення рентгенівського випромінювання різними за щільністю тканин організму, зокрема орбіт, які по-різному поглинають рентгенівські промені. Дане послаблення вимірюється в одиницях Хаунсфілда за умовною лінійною шкалою від -1000 до +3000.

Розрізняють фізичну, фізико-хімічну, хімічну та біологічну стадію біологічної дії іонізуючих випромінювань на об'єкт. Для кожного виду клітин й тканин характерна своя радіочутливість, яка прямо пропорційна проліферативній активності та обернено пропорційна ступеню диференційованості складових її клітин.

Однак варто зазначити, що сучасні апарати мають високу роздільну здатність зображення при низькому променевому навантаженні на пацієнта. До

того можливість формування тривимірних зображень дозволяє визначати точну топографію і взаєморозташування структур в орбітах.

Методика проведення комп'ютерної томографії орбіт включає наступні кроки:

1. Пацієнт заходить в процедурну кімнату, де необхідно зняти всі металеві предмети розташовані в зоні обстеження (сережки, кільця, браслети і т.п.);

2. Пацієнта просять лягти на м'який пересувний стіл томографа і пояснюють, що протягом всього сканування стіл буде рухатися в горизонтальній площині, а кільце з детекторами обертатися навколо голови. Протягом усього дослідження необхідно зберігати повну нерухомість і виконувати вказівки лікаря;

3. Процес дослідження припускає, що в момент обстеження в кімнаті з томографом залишається тільки пацієнт, за яким фахівці будуть спостерігати з початку і до кінця обстеження.

Отримані дані КТ у форматі DICOM експортували у програмне середовище Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія), де проводили подальші розрахунки.

## **2.7 Методика вивчення волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання**

Використання Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) технологій для вивчення особливостей анатомії стінок орбіти та її об'єму, а також об'єму внутрішньоорбітальної жирової клітковини й екстраокулярних м'язів ( верхній, нижній, латеральний і медіальний прямі екстраокулярні м'язи ) є багатоетапним і трудомістким процесом.

Спочатку пацієнтам з виконували мультиспіральну комп'ютерну томографію, потім дані в форматі Dicom було експортовано в ліцензоване програмне забезпечення Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія), де шляхом сегментації та КМ було проведено орбітоволумометричний аналіз. В

напівавтоматичному режимі ми здійснювали сегментацію анатомічних об'єктів шляхом їх виділення за рентгенологічною щільністю (за шкалою Hounsfield від 226 до 3071 для кісткової тканини, від -5 до 135 для м'язевої тканини і від -235 до -51 HU для жирової тканини). Після цього створювали «маски» для окремих структур орбіти - стінок орбіти, прямих верхнього, нижнього, латерального та медіального екстраокулярних м'язів, жирової клітковини орбіти) (Рис.2.1).

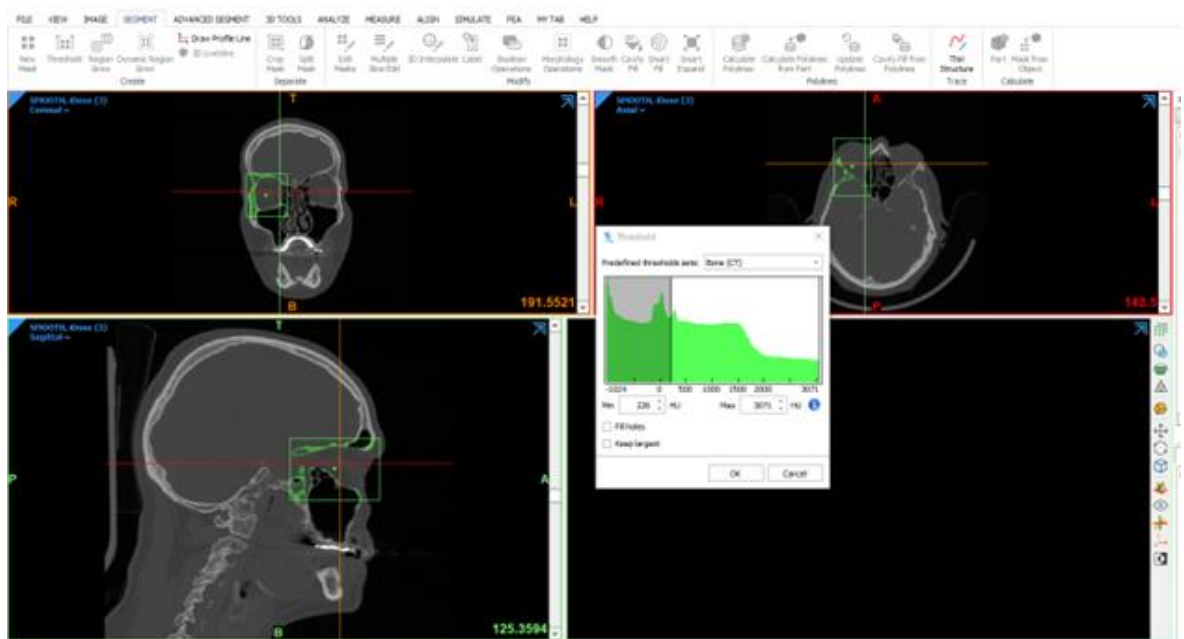


Рис.2.1 Виділення за шкалою Hounsfield «маски» в програмне забезпечення Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія)

Досліджувану ділянку розглядали за такими орієнтирами: позаду від переднього отвору зорового каналу на рівні найбільшої передньо-задньої довжини орбіти, спереду – уявна площина, обмежена периметром орбітальних країв, зовнішніми орієнтирами маски були кісткові межі кожної орбіти.

В процесі обробки кожної «маски» в напівавтоматичному режимі вказували межі(контури) досліджуваної структури з кроком 1-2 мм, при цьому для кращої візуалізації зіставляли фронтальне і аксіальне зображення орбіти (Рис.2.2).



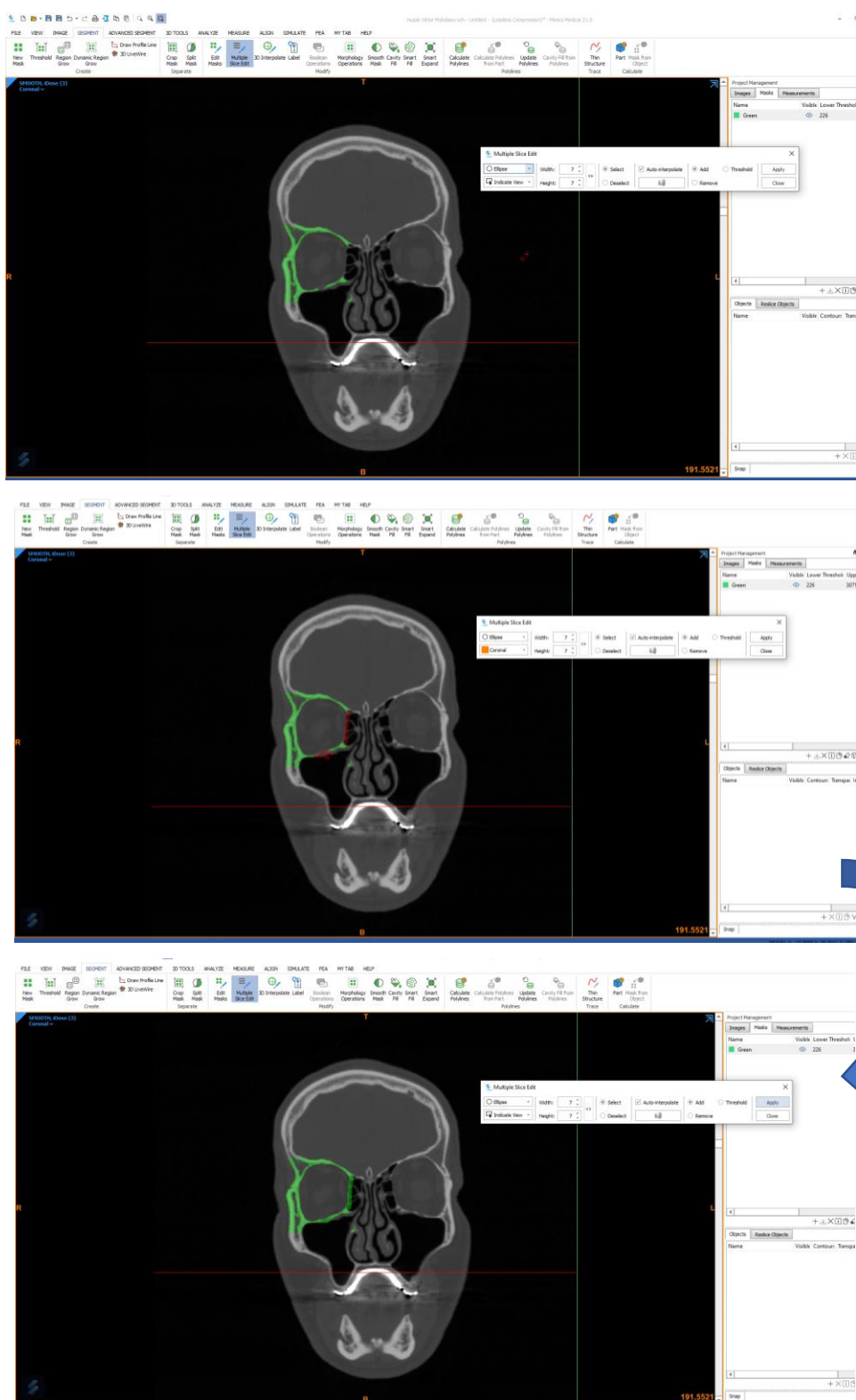


Рис.2.2 Процес обробки «маски» в фронтальній площині

Надлишковий об'єм у передній частині маски видаляли вручну для створення передньої орбітальної площини. Після цього була створена маска вмісту м'яких тканин орбіти шляхом інтерполяції між позначеними зрізами. Була

створена віртуальна модель орбіти з автоматичним розрахунком орбітального об'єму.

Для вимірювання орбітальних м'язів було вирішено включити лише 4 прями м'язи через низьку роздільну здатність верхнього та нижнього косих м'язів на КТ та вираженість їх диференціації. У режимі з кількома зрізами, використовуючи стандартний набір порогових значень дорослого м'яза (діапазон щільності від -5 до 135 НУ) на корональному зрізі кожен м'яз був позначений згідно з радіологічними межами м'язів. Потім для кожного м'яза створювалися окремі маски.

Після проведення вище описаних операцій в автоматичному режимі створювали віртуальні тривимірні моделі певних структур (Рис.2.3), потім по мірі необхідності в ручному режимі корегували отримані дані і проводили обчислення їхніх об'ємів. (Рис.2.4, Рис.2.5)

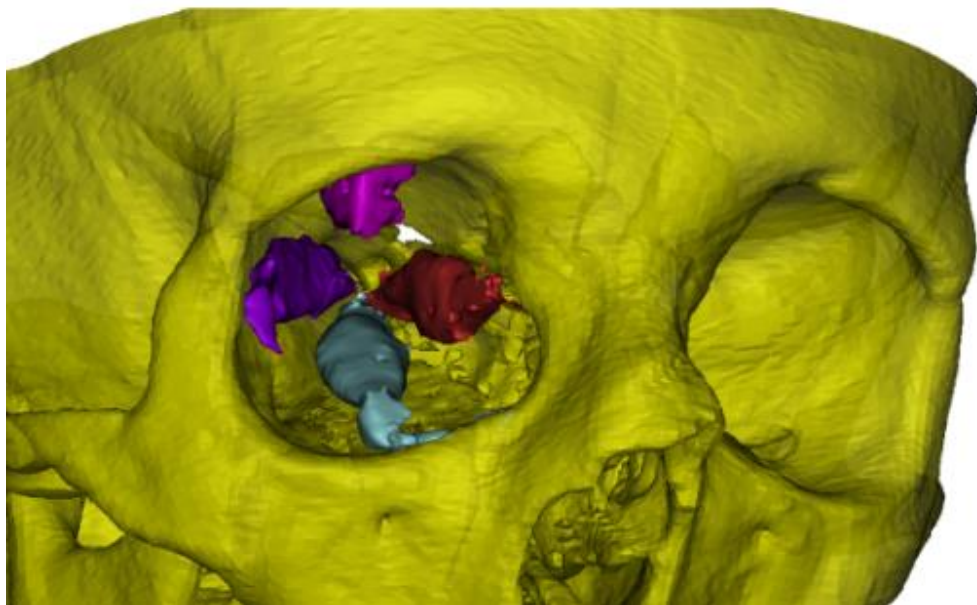


Рис.2.3 Віртуальна тривимірна модель орбіти й прямих екстраокулярних м'язів в програмному забезпеченні Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія)

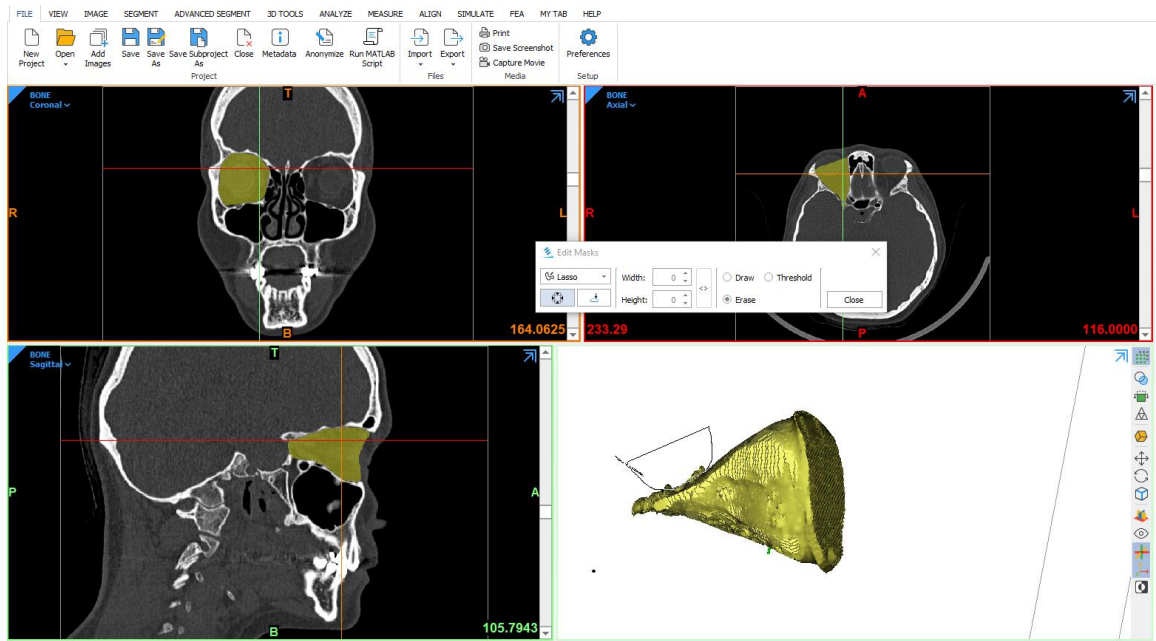


Рис.2.4 Корекція віртуальної тривимірної моделі жирової клітковини орбіти в програмному забезпеченні Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія)

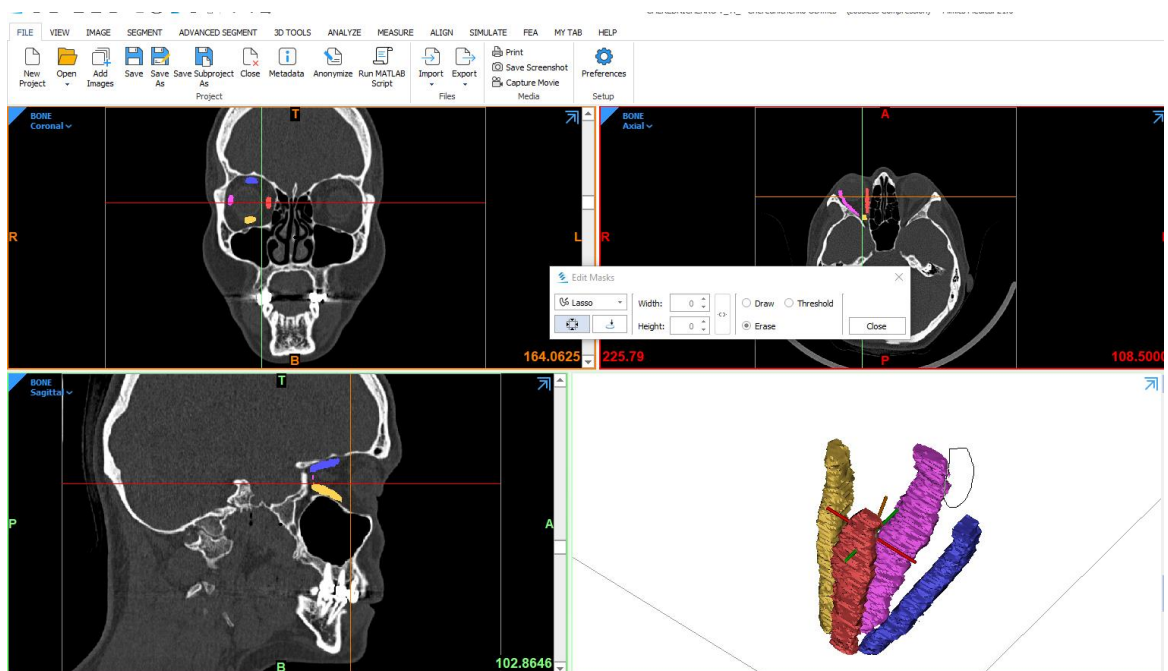


Рис.2.5 Корекція віртуальної тривимірної моделі прямих екстраокулярних м'язів в програмному забезпеченні Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія)

Числові показники отриманих даних заносили в таблицю для подальшої статистичної обробки.

Отримана модель орбіти з м'якотканинним вмістом, прямими екстраокулярними м'язами в різних площинах зображено нижче на Рис.2.6, Рис.2.7 відповідно.



Рис.2.6 3D модель орбіти з м'якотканинним вмістом в різних площинах

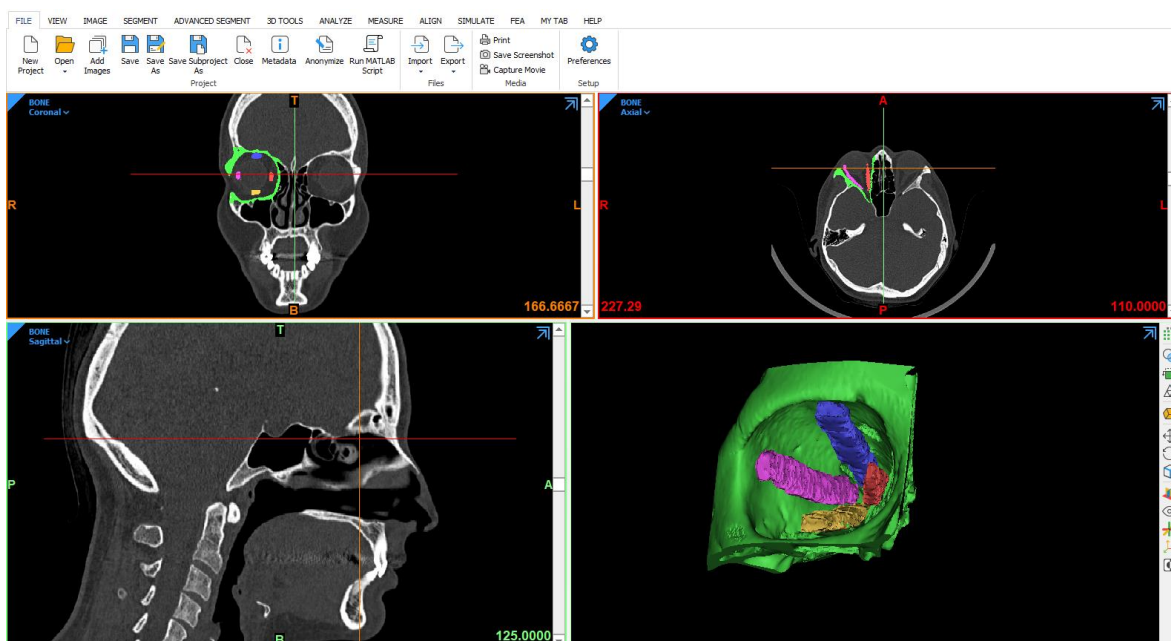


Рис.2.7 3D модель орбіти з прямими екстраокулярними м'язами в різних площинах

Вперше Regensburg et al., в 2008р. опублікували результати дослідження валідації вищеприписаного методу розрахунку окремих структур орбіти, яке

заклюалося в обчисленні двома спостерігачами об'ємів м'яких тканин орбіти за допомогою комп'ютерної томографії фантома, виготовленого з сухого черепа, вершкового масла та м'язів курки. Потім отримані результати розрахунків порівнювали з попередньо проведеними стандартними вимірюваннями об'єму цих матеріалів і порівнювали повторювані обчислення на одному комп'ютерному скануванні тим самим спостерігачем. Таким чином, об'єми м'яких тканин з 10 орбітальних комп'ютерних сканувань, були розраховані двома спостерігачами та порівняні. На основі отриманих даних було розраховано варіабельність між спостерігачами та між ними.

В результаті розрахунків з використанням програмного забезпечення Mimics (Materialise) точність розрахунків між двома спостерігачами коливалася від +0,7% до -0,7% для об'єму орбітальної жирової клітковини і від -1,5% до -2,2% для об'єму екстраокулярних м'язів. Загалом середні відмінності між повторними розрахунками були меншими за 5%, а коефіцієнт внутрішньокласової кореляції варіював від 0,961 до 0,999 [50].

## 2.7 Статистичні методи дослідження

Проведено основні методи обробки даних дослідження: статистичного спостереження, варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу, метод графічного аналізу, системного аналізу.

Кількісна оцінка величин, що підлягали аналізу, проводилася шляхом розрахунку середнього арифметичного ознаки ( $\bar{X}$ ) та стандартного відхилення ( $\pm SD$ ). Для якісних характеристик використовували показник частоти ознаки (%). Для перевірки розподілу на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Манна-Уїтні (через відмінність закону розподілу від нормального та кількісних характеристик). Нульову гіпотезу про рівність значень ознак відкидали і відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично

значущим при рівні значущості  $p < 0,05$ . Розрахунки проводили в програмному забезпеченні Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (версія 20 Нью-Йорк: IBM Inc.).

Для оцінки ступеню впливу кожної з факторних ознак у багатофакторній моделі були розраховані частинні коефіцієнти кореляції. Для відбору ознак, пов'язаних з прогнозуванням розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня було вибрано критичний поріг включення –  $p < 0,05$ . Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на прогнозуванням розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня були використані метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії.

Для оцінки багатофакторної математичної моделі прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня використовували метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC — Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC — Area under the ROC curve). Метод аналізу ROC-кривих було використано для вибору оптимального порогу тесту (математичної моделі). Для оцінки прогностичної характеристики моделі розраховували її чутливість, специфічність, показники відношення правдоподібності (+LR і -LR), а також розраховували їх 95 % ДІ. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням програми MedCalc, яка є у вільному доступі на сайті за посиланням (<https://www.medcalc.org>).

## *Резюме до розділу 2*

Дане дослідження було проведено з використанням сучасних загальноклінічних, інструментальних, лабораторних, статистичних методів дослідження.

Загальні офтальмологічні методи дослідження пацієнтів з ЕО включали проведення візіометрії, тонометрії, біомікроскопії, рефрактометрії, периметрії, офтальмоскопії, екзофтальмометрії.

На наступному етапі дослідження пацієнтам виконували мультиспіральну комп'ютерну томографію, потім дані в форматі Dicom було експортовано в ліцензоване програмне забезпечення Mimics Medical 21.0 (Materialise, Бельгія), де шляхом сегментації та методами КМ було проведено орбітоволуометричний аналіз.

Методом анкетування пацієнтів досліджували наявність рівня тривоги і депресії та вивчали якість життя пацієнтів з ЕО. За допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), яка є скринінговим методом, що широко використовується у всьому світі та затверджена Державним експертним центром МОЗ України, проводили оцінку рівня тривоги і депресії. Дана шкала є складається з 14 запитань, відповідно по 7 запитань присвячених проявам депресії і тривоги.

Якість життя пацієнтів з ЕО визначали за допомогою модифікованої Анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al, 2001)), яка складається з двох частин: перша - візуальне функціонування (10 запитань) і друга - зовнішній вигляд (8 запитань).

Проведено такі статистичні методи дослідження: статистичного спостереження, варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу, метод графічного аналізу, системного аналізу.

**РОЗДІЛ 3**  
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВОЛЮМОМЕТРИЧНИХ**  
**ХАРАКТЕРИСТИК М'ЯКОТКАНИННОГО ВМІСТУ ОРБИТИ У**  
**ПАЦІЄНТІВ З ЕО МЕТОДАМИ КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ**

**3.1 Волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока**

Було проведено аналіз комп'ютерних томограм 71 пацієнта (142 орбіти), які консультувалися на клінічних базах кафедри в 2018-2022рр. без патології орбіти та допоміжного апарату ока. Дану групу склало 38 чоловіків (53,5%) та 33 жінки (46,5 %), середній вік пацієнтів -  $40,93 \pm 15,69$  років (від 18 до 73 років). Методами КМ було проведено розрахунок загального об'єму м'якотканинного вмісту орбіти, об'єму прямих екстраокулярних м'язів та орбітальної жирової клітковини.

Отримані результати дослідження, представлені в табл.3.1.

*Таблиця 3.1*

**Результати вимірювання досліджуваних показників контрольної групи**

	<i>Права орбіта</i> (n=71)		<i>Ліва орбіта</i> (n=71)		<i>Права+ліва орбіти</i> (n=142)	
	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max
1	2	3	4	5	6	7
Об'єм м'якотканинного вмісту орбіти, мм <sup>3</sup>	27155,32 ± 3858,66	19459,66 - 36730,41	26805,67 ± 3689,74	18580,08 - 34234,51	26980,49 ± 3765,82	18580,08 - 36730,41



Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Об'єм орбітальної жирової клітковини, мм <sup>3</sup>	23945,96 ± 3913,79	17014,64 - 33890,71	23445,55 ± 3676,09	16386,08 - 31297,76	23695,76 ± 3791,63	16386,08 - 33890,71
Об'єм прямих екстраокулярних м'язів, мм <sup>3</sup>	2802,38 ± 643,32	1686,26 - 4628,93	2943,90 ± 757,58	1565,24 - 5095,57	2873,14 ± 643,32	1565,24 - 5095,57

Середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіт становить  $26980,49 \pm 3765,82$  мм<sup>3</sup>, а при порівнянні середніх показників правої і лівої орбіт не було відмічено достовірних відмінностей ( $p=0.679$ ).

Вимірний середній об'єм орбітальної жирової клітковини дорівнює  $23695,76 \pm 3791,63$  мм<sup>3</sup> без достовірних відмінностей між правою та лівою орбітами ( $p=0.585$ ).

Середній об'єм прямих екстраокулярних м'язів (верхній, нижній, латеральний і медіальний) в пацієнтів контрольної групи склав  $2873,14 \pm 643,32$  мм<sup>3</sup> без достовірних відмінностей між правою та лівою стороною ( $p=0.299$ ). Дані наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Результати вимірювання об'ємів екстраокулярних м'язів  
в контрольній групі**

	<i>Права орбіта</i> (n=71)		<i>Ліва орбіта</i> (n=71)		<i>Права+ліва орбіти</i> (n=142)	
	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max
Верхній прямий м'яз, мм <sup>3</sup>	787,33 ± 259,67	430,77 - 1470,88	809,36 ± 252,30	384,48 - 1447,92	798,35 ± 255,34	384,48 - 1470,88
Нижній прямий м'яз, см <sup>3</sup>	713,85 ± 186,37	352,96 - 1372,12	763,13 ± 216,60	410,25 - 1441,37	738,49 ± 202,84	352,96 - 1441,37
Латеральний прямий м'яз, см <sup>3</sup>	662,31 ± 196,22	382,62 - 1372,12	671,14 ± 198,67	342,37 - 1362,93	666,73 ± 196,80	342,37 - 1372,12
Медіальний прямий м'яз, см <sup>3</sup>	713,18 ± 191,17	354,87 - 1358,77	742,68 ± 225,15	409,67 - 1383,41	727,93 ± 208,64	354,87 - 1383,41

Зокрема, середній об'єм верхнього екстраокулярного м'язу дорівнював 798,35±255,34 мм<sup>3</sup>, нижнього екстраокулярного прямого м'язу - 738,49±202,84 мм<sup>3</sup>, латерального і медіального екстраокулярних прямих м'язів - 666,73±196,80 мм<sup>3</sup> і 727,93±208,64 мм<sup>3</sup> відповідно [133-140,143].

Оскільки абсолютні значення об'ємів, пов'язані з антропометричними та статевими відмінностями в різних пацієнтів можуть бути різними, практичний інтерес викликає співвідношення середніх значень загального об'єму орбіти, об'ємів екстраокулярних м'язів, а також об'єму жирової клітковини орбіти.

За даними нашого дослідження, у пацієнтів контрольної групи співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму орбіти становить 0,88:1. Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в групі контролю становило 8,73:1.

Таким чином, з даних співвідношень можемо з'ясувати яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою в нормі.

### **3.2 Волюмометричні характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ЕО**

З метою вивчення волюмометричних характеристики м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ЕО було проведено аналіз комп'ютерних томограм 30 пацієнтів з ОЕ, що проходили лікування/консультувалися на клінічних базах кафедри в 2016-2022рр. і яким не було проведено декомпресію орбіти. Частка жінок в досліджуваній групі складала 66,7%, середній вік пацієнтів -  $47,26 \pm 6,41$  років. Всього було виміряно 60 орбіт.

Методами КМ було проведено розрахунок загального об'єму м'якотканинного вмісту орбіти, екстраокулярних м'язів та орбітальної жирової клітковини для проведення подальшого порівняльного аналізу. Отримані результати дослідження, представлені в табл.3.3.

Таблиця 3.3

## Середні значення досліджуваних показників основної групи

	Права орбіта (n=30)		Ліва орбіта (n=30)		Права+ліва орбіти (n=60)	
	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max
Об'єм м'якотканинного вмісту орбіти, мм <sup>3</sup>	25876,4 ± 2226,07	21508,60 - 29100,87	26516,32 ± 3821,73	19923,19 - 34697,29	26196,39 ± 3117,50	19923,19 - 34697,29
Об'єм орбітальної жирової клітковини, мм <sup>3</sup>	17985,44 ± 3300,43	10125,23 - 22364,87	17927,32 ± 3302,57	10188,56 - 23660,42	17956,38 ± 3273,53	10125,23 - 23660,42
Об'єм прямих екстраокулярних м'язів, мм <sup>3</sup>	7302,9 ± 3045,864	3887,96 - 14831,02	7998,59 ± 3061,519	3904,72 - 13333,51	7650,77 ± 3047,961	3887,96 - 14831,02

Згідно отриманих даних, середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіт у пацієнтів з ЕО становить  $26196,39 \pm 3117,50$  мм<sup>3</sup>, порівнюючи праву і ліву сторони не було відмічено достовірної різниці ( $p=0.663$ ).

Середній об'єм орбітальної жирової клітковини дорівнює  $17956,38 \pm 3273,53$  мм<sup>3</sup> без достовірних відмінностей між правою та лівою орбітами ( $p=0.935$ ).

Вимірний середній об'єм прямих екстраокулярних м'язів (верхній, нижній, латеральний і медіальний) в пацієнтів основної групи склав

7650,774±3047,961 мм<sup>3</sup> без достовірних відмінностей між правою та лівою стороною (p=0.333) [133-140,143].

Відсутність відмінностей в середньому об'ємі прямих екстраокулярних м'язів між правою і лівою орбітами можна пояснити тим, що всі пацієнти, включені в дослідження мали середньоважку або важку ЕО з збільшеними в об'ємі м'язами. Отримані дані наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

### Результати вимірювання об'ємів екстраокулярних м'язів в основній групі

	Права орбіта (n=30)		Ліва орбіта (n=30)		Права+ліва орбіти (n=60)	
	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max	$\bar{X} \pm SD$	Min– Max
Верхній прямий м'яз, мм <sup>3</sup>	2016,68 ± 830,21	1053,94 - 4040,35	2315,26 ± 1009,88	976,19 - 4088,05	2165,97 ± 928,83	976,19 - 4088,05
Нижній прямий м'яз, см <sup>3</sup>	2031,12 ± 928,24	1032,11 - 4022,35	2087,41 ± 797,71	828,37 - 3607,59	2059,27 ± 858,54	828,37 - 4022,35
Латеральний прямий м'яз, см <sup>3</sup>	1449,52 ± 575,08	756,32 - 2731,6	1557,65 ± 526,13	922,57 - 2706,24	1503,59 ± 549,17	756,32 - 2731,6
Медіальний прямий м'яз, см <sup>3</sup>	1805,64 ± 865,17	838,02 - 4036,72	2038,26 ± 1080,37	1013,43 - 4498,89	1921,95 ± 977,44	838,02 - 4498,89

Зокрема, середній об'єм верхнього екстраокулярного прямого м'язу в пацієнтів з ЕО дорівнював  $2165,97 \pm 928,83$  мм<sup>3</sup>, нижнього екстраокулярного прямого м'язу -  $2059,27 \pm 858,54$  мм<sup>3</sup>, латерального і медіального екстраокулярних прямих м'язів -  $1503,59 \pm 549,17$  мм<sup>3</sup> і  $1921,95 \pm 977,44$  мм<sup>3</sup> відповідно. З отриманих даних можемо зробити висновок, що об'єм вертикальних верхнього і нижнього прямих м'язів більший, ніж об'єм горизонтальних латерального і медіального прямих м'язів у пацієнтів з ЕО, що клінічно проявляється більшим обмеженням рухомості очних яблук у вертикальних напрямках «вверх-вниз», ніж в горизонтальних «назовні-досередини».

Згідно отриманих даних, у пацієнтів основної групи співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму орбіти  $0,29:1$ , співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму орбіти становить  $0,69:1$ , а співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ становило  $2,79:1$  [133-140,143].

Таким чином, з даних співвідношень можемо з'ясувати яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою в пацієнтів з ЕО.

### **3.3 Алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання**

Порівнюючи результати волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти основної та контрольної груп, середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіт становить  $26196,39 \pm 3117,50$  мм<sup>3</sup> і  $26980,49 \pm 3765,82$  мм<sup>3</sup>, а середня різниця орбітального об'єму між лівою та правою орбітами становила  $639,85 \pm 2324,49$  мм<sup>3</sup> та  $349,66 \pm 1873,38$  мм<sup>3</sup> без достовірних відмінностей ( $p=0.1283$  і  $p=0.3941$ ) відповідно.

Протилежна тенденція була визначена між групами при порівнянні середнього об'єму прямих екстраокулярних м'язів, який в основній групі становив  $7650,77 \pm 3047,96 \text{ мм}^3$ , а в контрольній  $2871,73 \pm 644,99 \text{ мм}^3$  з достовірною відмінністю ( $p=0.0001$ ). При порівнянні результатів вимірювання середнього об'єму жирової клітковини основної та контрольної груп, який дорівнює  $17956,38 \pm 3273,53 \text{ мм}^3$  та  $23695,76 \pm 3791,63 \text{ мм}^3$ , також відмічено достовірну відмінність між групами ( $p=0.0001$ ).

Результати вимірювань наведені в табл.3.5.

Таблиця 3.5

**Середні значення досліджуваних показників основної та контрольної групи,  $\bar{X} \pm SD$**

<i>Середні значення</i>	<i>Основна, мм<sup>3</sup></i>	<i>Контрольна, мм<sup>3</sup></i>	<i>Значення p</i>
1	2	3	4
Об'єм орбіти	26196,39±3117,50	26980,49±3765,82	0.1283
Різниця орбітального об'єму	639,85±2324,49	349,66±1873,38	0.3941
Об'єм екстраокулярних м'язів	7650,77±3047,96	2871,73±644,99	0.0001
Різниця об'єму екстраокулярних м'язів	695,62±2699,41	144,33±363,62	0.081
Об'єм жирової клітковини орбіти	17956,38±3273,53	23695,76±3791,63	0.0001
Різниця об'єму жирової клітковини орбіти	58,13±1870,56	500,41±1894,99	0.227
Співвідношення Жир/м'язи права орбіта	2,96/1	8,99/1	0.0001

## Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Співвідношення Жир/м'язи ліва орбіта	2,62/1	8,47/1	0.0001
Співвідношення Жир/м'язи	2,79/1	8,73/1	0.0001

Значення середніх об'ємів всіх прямих ЕОМ в основній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників в контрольній групі. Результати отриманих вимірювань наведені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Середні значення об'ємів всіх екстраокулярних м'язів та зорових  
нервів в основній та контрольній групі,  $\bar{X} \pm SD$**

<i>Середні значення</i>	<i>Основна, мм<sup>3</sup> (n=30)</i>	<i>Контрольна, мм<sup>3</sup> (n=71)</i>	<i>Значення p</i>
1	2	3	4
НПМ правий	2031,12±928,24	713,85±186,36	0.0001
НПМ лівий	2087,41±797,71	763,13±216,60	0.0001
ВПМ правий	2016,68±830,21	787,33±259,67	0.0001
ВПМ лівий	2315,26±1009,88	809,36±252,30	0.0001
ЛПМ правий	1449,52±575,08	662,31±196,22	0.0001
ЛПМ лівий	1557,65±526,13	671,14±198,67	0.0001



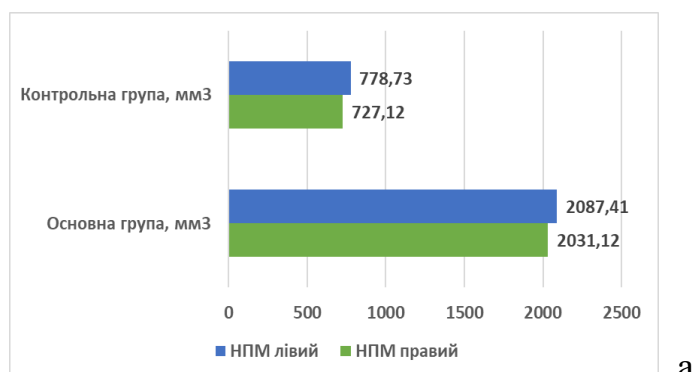
## Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
МППМ правий	1805,64±865,17	713,18±191,17	0.0001
МППМ лівий	2038,26±1080,37	742,68±225,15	0.0001

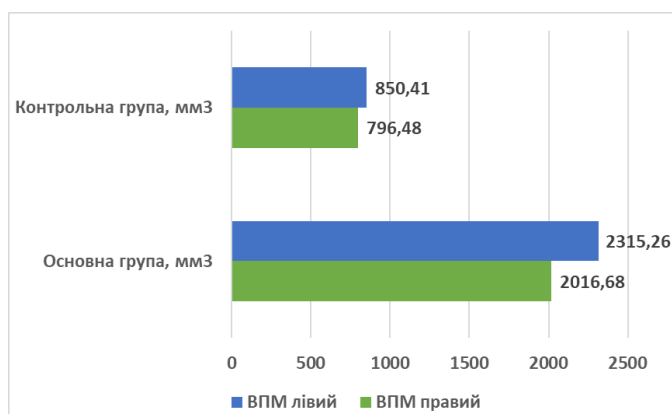
Позначення: НППМ – нижній прямий м’яз, ВППМ – верхній прямий м’яз, ЛППМ – латеральний прямий м’яз, МППМ – медіальний прямий м’яз

Результати нашого дослідження засвідчили той факт, що за наявності однакового орбітального об’єму в основній і контрольній групах саме об’єм м’язового компонента був достовірно вищим серед пацієнтів з ЕО, натомість середній об’єм жирового компонента орбіти був достовірно нижчим [133,134,135,143]. Тобто найбільших змін зазнавали усі основні окорухові м’язи. Порівняння середніх об’ємів ЕОМ в основній групі і в контрольній групі представлено на рис.3.1 (а-г).

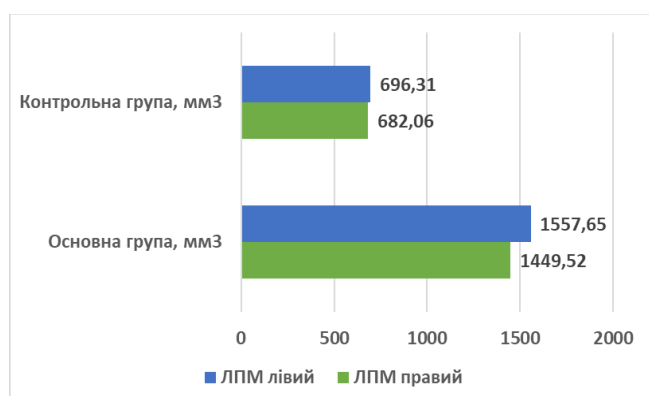
Виявлені зміни окремих компонентів м’якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ЕО клінічно проявлялися певними симптомами та порушеннями, які були виявлені в даної групи пацієнтів. Частота основних клінічних симптомів у пацієнтів з ЕО, включених у дослідження, була наступною: екзофтальм наявний у 86,7 % випадків, лагофтальм - у 80,0% випадків, окорухові порушення – у 93,3 % випадків, непостійна або постійна диплопія – у 53,3% випадків і дистироїдна оптична нейропатія – у 20,0% випадків (рис.3.2). Середня величина екзофтальму на правому та лівому оці становила 23,47±3,63 мм і 24,0±4,47 мм відповідно, а загальне значення екзофтальму на обох очах - 23,73±4,08 мм.



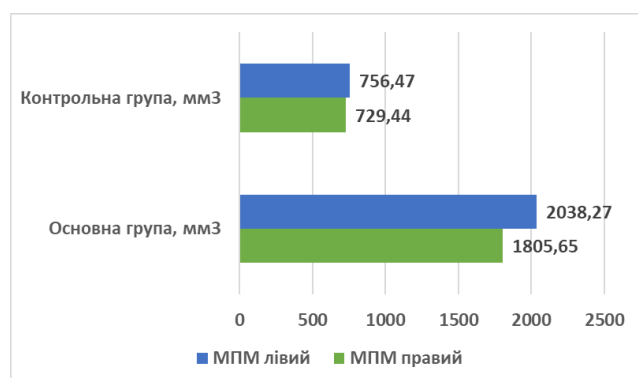
а



б



в



г

Рис. 3.1 (а-г) Порівняння середніх об'ємів прямих ЕОМ в основній групі та в контрольній групі

Позначення: НПМ – нижній прямий м'яз, ВПМ – верхній прямий м'яз, ЛПМ – латеральний прямий м'яз, МПМ – медіальний прямий м'яз.

Дані клінічні симптоми пов'язані з збільшення середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів з ЕО, що підтверджують дані нашого дослідження.

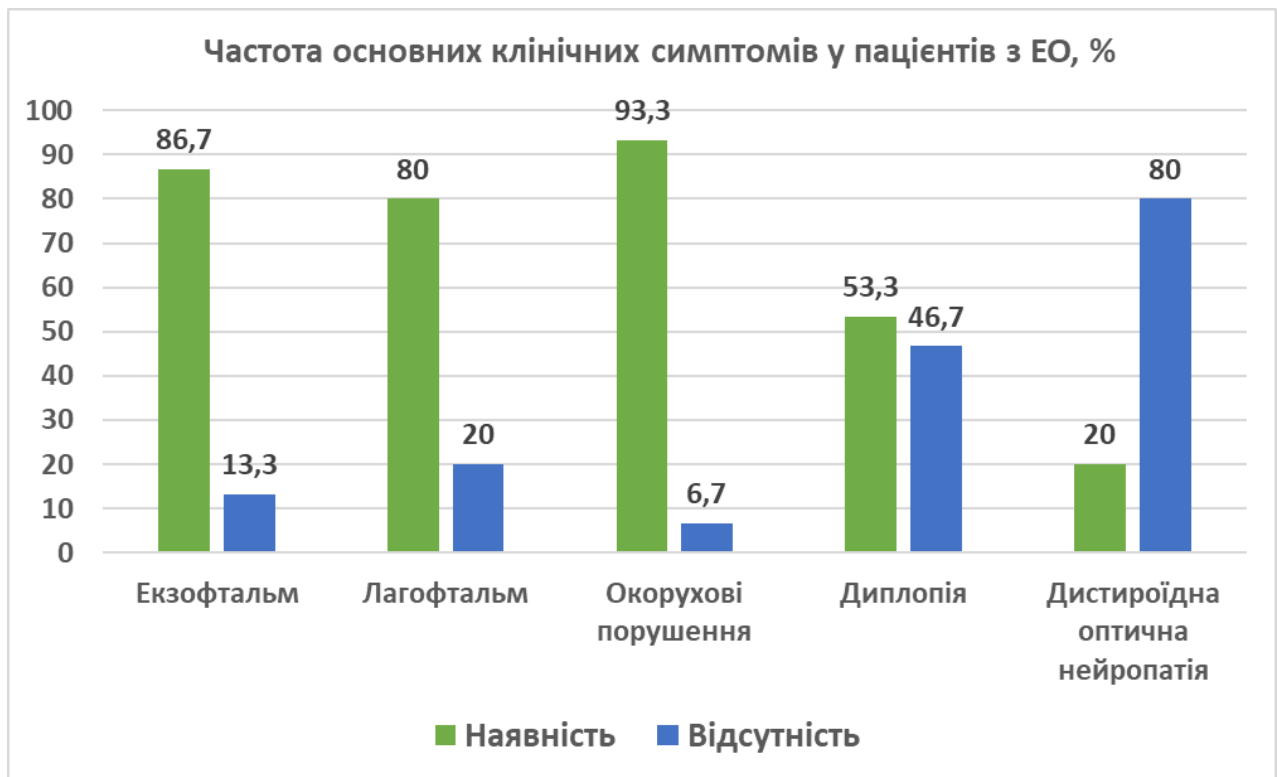


Рис. 3.2 Результати клінічного обстеження пацієнтів із ЕО (частота екзофтальму, лагофтальму, окорухових порушень, диплопії та дистроїдної оптичної нейропатії)

Таким чином, дослідження показало відсутність кореляції в об'ємі орбіти, і наявність її між об'ємом екстраокулярних м'язів та жирової клітковини орбіти у пацієнтів з ЕО та в контрольній групі.

За даними нашого дослідження, співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,29:1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму орбіти становить 0,88:1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,69:1 [133-140,143].

Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в групі контролю становило 8,73:1, а в основній групі - 2,79:1.

Відомо, що в основі хірургічної декомпресії лежить принцип зменшення об'єму м'яких тканин орбіти (жирова декомпресія), збільшення доступного об'єму в орбіті (кісткова декомпресія стінок орбіти) або їх комбінація [48]. Даний показник співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти - при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини – жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Отже, використання даного підходу може стати перспективним методом в диференційній діагностиці ЕО, зокрема в аспекті оцінки різних її форм та при плануванні декомпресії орбіти, як основного методу її лікування.

### *Резюме до розділу 3*

В даному розділі наводяться результати проведеного розрахунку волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання у пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарата ока і в пацієнтів з ЕО. Встановлено, що в пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26980,49 \pm 3765,82$  мм<sup>3</sup>, середній об'єм екстраокулярних м'язів (ЕОМ) –  $2871,73 \pm 644,99$  мм<sup>3</sup>, а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $23695,76 \pm 3791,63$  мм<sup>3</sup>. Виявлено, що в пацієнтів з ЕО середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26196,39 \pm 3117,49$  мм<sup>3</sup>, середній об'єм екстраокулярних м'язів -  $7650,77 \pm 3047,96$  мм<sup>3</sup>, а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $17956,38 \pm 3273,53$  мм<sup>3</sup>.

За даними дослідження, відмічено достовірне збільшення об'єму ЕОМ, а також зміну співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів з ЕО. Зокрема, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів без патології орбіти становило 8,73:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 2,79:1. Порівнюючи дані співвідношення у пацієнтів з ЕО з нормою, можемо з'ясувати яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою у пацієнтів з ЕО. Виявлені зміни окремих компонентів м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ЕО клінічно проявлялися певними симптомами та порушеннями, які були виявлені в даній групі пацієнтів.

На основі проведеного порівняльного аналізу отриманих даних розроблено алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

**Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій:**

1. Слободянюк АС, Прусак ОІ. Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання. Архів офтальмології України. 2024; 12(1):49-56. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.352>. [133]
2. Slobodianiuk A, Prusak O, Rykov S, Petrenko O, Kopchak A, Cherpurny Y. Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue content of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods. 41th ESOPRS Annual meeting. Sept 14-16 2023. Naples;2023, EPOSTERS, ORBIT (ID: 23-314), 133. [143]
3. Прусак ОІ, Іванюта ЕП. Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра. Архів офтальмології України. 2020;8(2):35-39. DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922. [134]
4. Прусак ОІ, Петренко ОВ, Денисюк ОЮ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Слободянюк АС. Ендокринна орбітопатія: основні аспекти діагностики та лікування. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):28-33. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-28>. [135]
5. Прусак ОІ, Петренко ОВ. Сучасний підхід до лікування ендокринної орбітопатії Грейвса. Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, спеціальний випуск, журнал «Проблеми ендокринної патології». – Харків; 2019,115-116. [136]
6. Прусак ОІ, Іванюта ПП. Використання сучасних променевих методів діагностики та лікування у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20», Жовт 15-17 2020. Київ; 2020, 85-87. (публікація тез) [137]
7. Petrenko O, Prusak O. The use of Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing technologies in the treatment of Graves' orbitopathy. Acta

- Ophthalmologica, Volume 99. Special Issue: Abstracts from the 2020 European Association for Vision and Eye Research Conference Young Investigator and Poster Event, January 2021, S265. (публікація тез, стендова доповідь) [138].
8. Prusak O. The use of computer-aided design/computer-aided manufacturing technologies in the treatment of endocrine orbitopathy: pro and contra. Acta Ophthalmologica, Volume 100. , Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022, S267. (публікація тез, стендова доповідь) [139].
9. Петренко ОВ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Прусак ОІ, Слободянюк АС. Ускладнення хірургічної декомпресії орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією і сучасні можливості їх попередження. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити `2022», Чер 10-12 2021. Бугаз Одеської Області; 2021, 127-128. (публікація тез) [140]

## РОЗДІЛ 4

### ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ТРИВОГИ І ДЕПРЕСІЇ, ПРОВЕДЕННЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ОБСТЕЖЕННІ ПАЦІЄНТІВ З ЕО

#### 4.1 Вивчення рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО

Для вирішення поставленого завдання дослідження було проведено аналіз рівня тривоги та депресії 40 пацієнтів з ОЕ, що проходили лікування/консультації на клінічних базах кафедри. Дану групу склало 12 чоловіків та 28 жінок, віком від 35 до 61 року, середній вік пацієнтів -  $45,55 \pm 9,92$  років. Серед обстежених нами пацієнтів з ЕО активна фаза захворювання була у 16 (40,0%) випадках, неактивна фаза у 24 (60,0%) випадках. ЕО середнього ступеня діагностовано у 28 (70,0%) пацієнтів, тяжкого ступеня – у 12 (30,0%).

Отримані результати дослідження рівня тривоги та депресії в пацієнтів з ЕО представлено на рис.4.1.

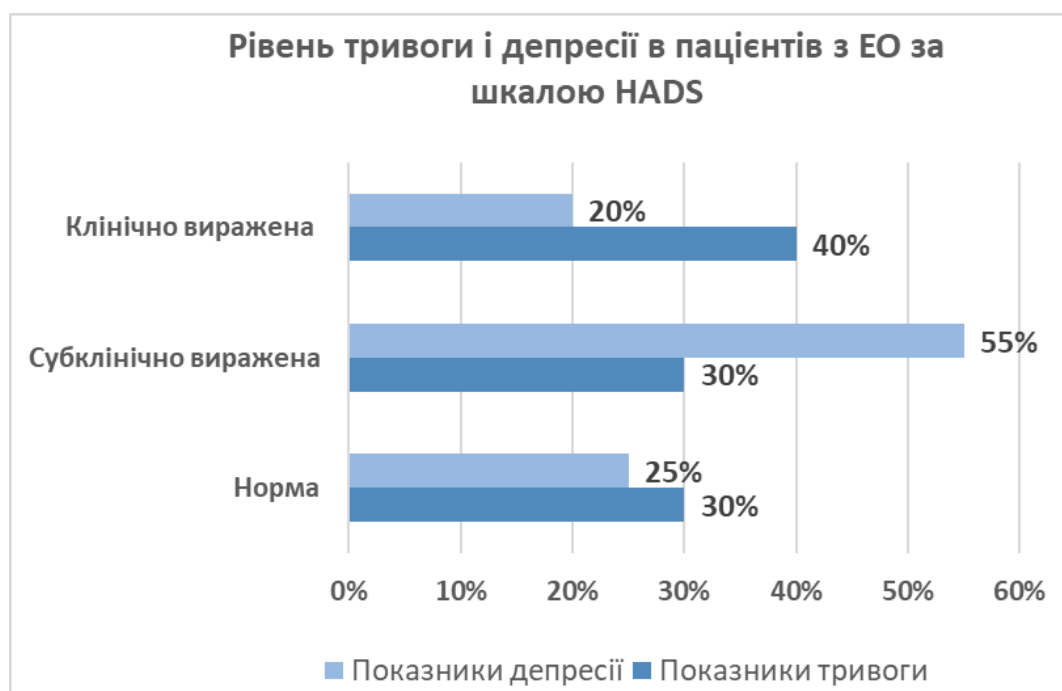


Рис.4.1 Рівень тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО за шкалою HADS



Клінічно виражений рівень тривоги був в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ЕО комплексного лікування в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога.

В межах нормального було відмічено рівень тривоги в 30%, рівень депресії в 25% випадків. Важливо зазначити, що субклінічно виражений рівень тривоги був у 30% випадків, а рівень депресії в 55% випадків. Зрозуміло, що ці пацієнтки знаходяться в групі ризику і в певний момент при погіршенні протікання ЕО певна частина їх може перейти в групу з клінічно вираженими тривогою і/або депресією, тому вони також потребують психологічного супроводу протягом лікування [131,141,142].

За результатами дослідження, в активній фазі ЕО частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87,5%) та рідше депресії (25%). В той час в неактивній фазі ЕО відмічається зниження рівня клінічно вираженої тривоги та депресії до 8% випадків і 25% випадків відповідно, проте наявне підвищення рівня субклінічно вираженої тривоги у 42% випадків і депресії 50% випадків. Розподіл рівнів тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі захворювання представлено на Рис.4.2 і Рис.4.3.

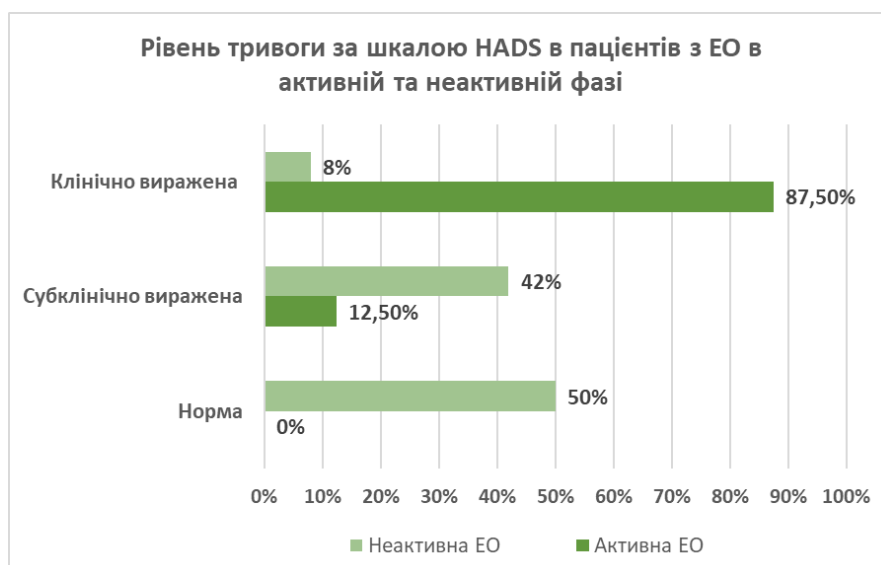


Рис.4.2 Рівень тривоги за шкалою HADS в пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

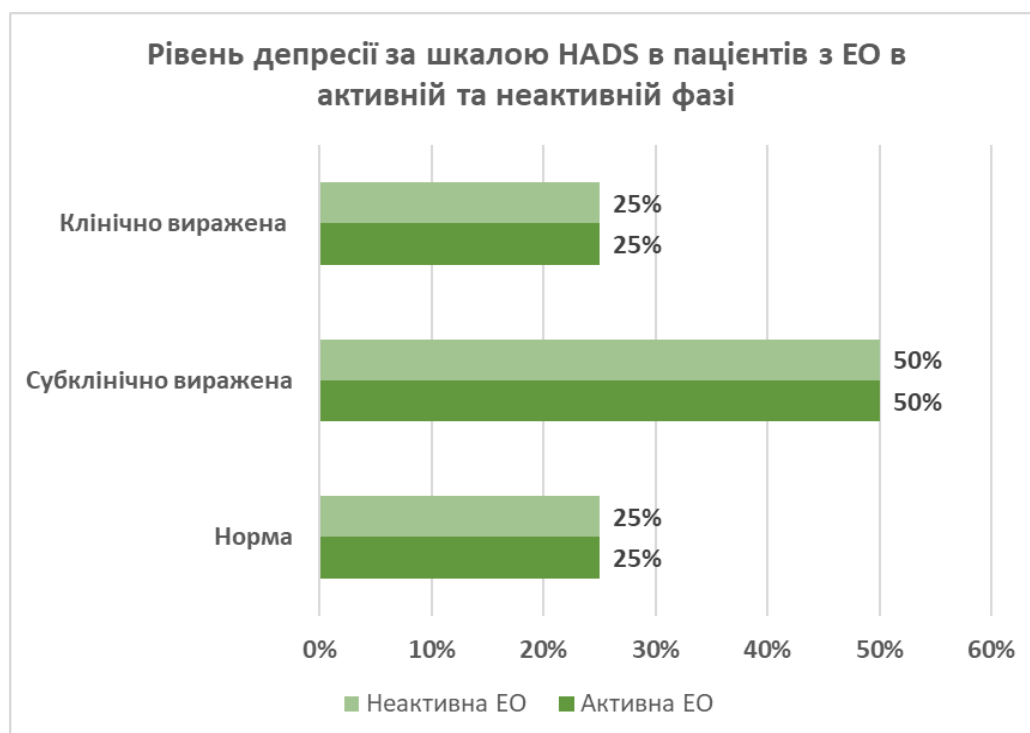


Рис.4.3 Рівень депресії за шкалою HADS в пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

В залежності від тривалості ЕО в перші 12 міс. спостерігається клінічно виражена тривога у 71,4% випадків та клінічно виражена депресія у 14,3% випадків. З збільшенням тривалості ЕО спостерігається зменшення клінічно вираженої тривоги до 15,4%, проте підвищується рівень клінічно й субклінічно вираженої депресії до 38,5% [131,141,142].

Розподіл рівнів тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО залежно від тривалості захворювання представлено на Рис.4.4 і Рис.4.5.

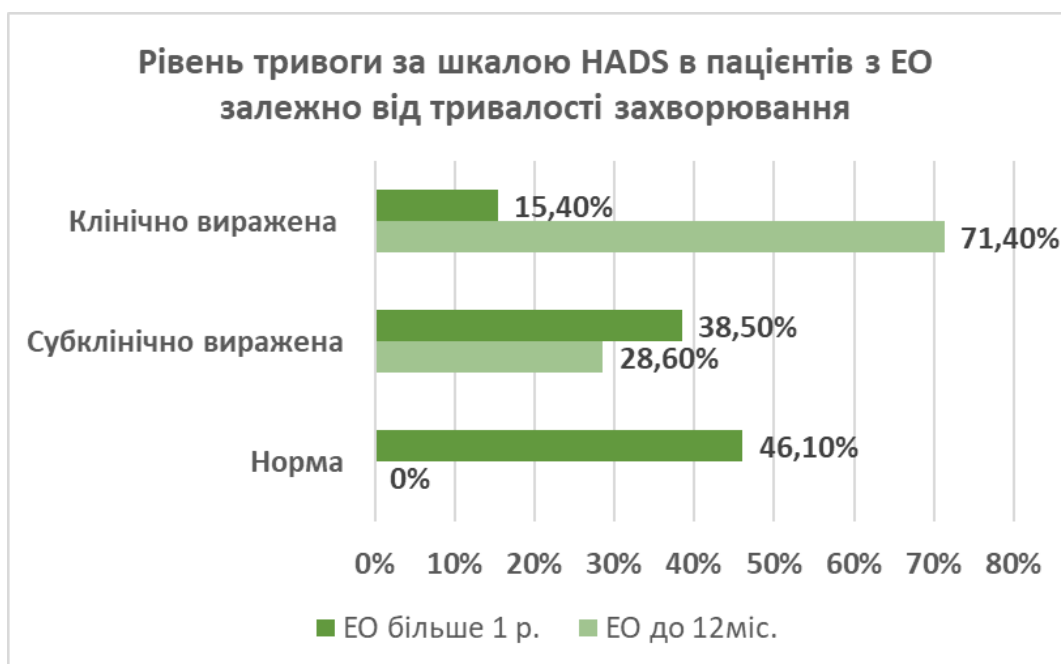


Рис.4.4 Рівень тривоги за шкалою HADS в пацієнтів з ЕО залежно від тривалості захворювання

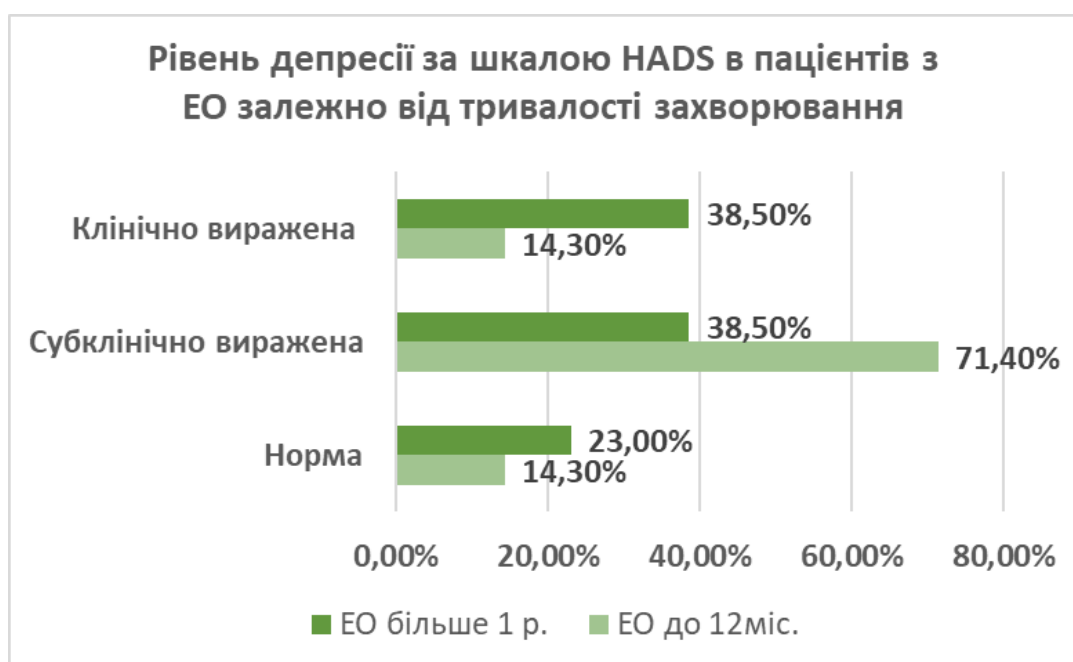


Рис.4.5 Рівень депресії за шкалою HADS в пацієнтів з ЕО залежно від тривалості захворювання

За отриманими даними можна зробити висновок, що клінічно виражений рівень тривоги був в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків пацієнтів з ЕО, проте дані варіюють залежно від активності та тривалості захворювання, що

свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ЕО комплексного лікування в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога [131,141,142].

#### **4.2 Оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО**

Було проведено аналіз оцінки якості життя пацієнтів з ОЕ, що проходили лікування/консультації на клінічних базах кафедри. Дану групу склало 12 чоловіків та 28 жінок, віком від 35 до 61 року, середній вік пацієнтів -  $45,55 \pm 9,92$  років.

Серед обстежених пацієнтів з ЕО активна фаза захворювання була у 16 (40,0%) випадках, неактивна фаза у 24 (60,0%) випадках. ЕО середнього ступеня діагностовано у 28 (70,0%) пацієнтів, тяжкого ступеня – у 12 (30,0%), згідно критеріїв EUGOGO 2021.

В результаті проведеної оцінки якості життя пацієнтів з ОЕ за допомогою модифікованої Анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса, середнє значення по шкалі візуального функціонування становить 67,5 балів з максимальною похибкою  $\pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів, а сумарно по двох вищезазначених шкалах –  $57,25 \pm 12,17$  балів (рис.4.6).

Отримані дані свідчать про зниження якості життя пацієнтів з ЕО, оскільки максимальна кількість балів дорівнює 100. Варто зазначити, що кожен пацієнт суб'єктивно оцінює настільки виражені функціональні порушення, обмеження у певних видах діяльності та наявні зміни зовнішності [131,141,142].

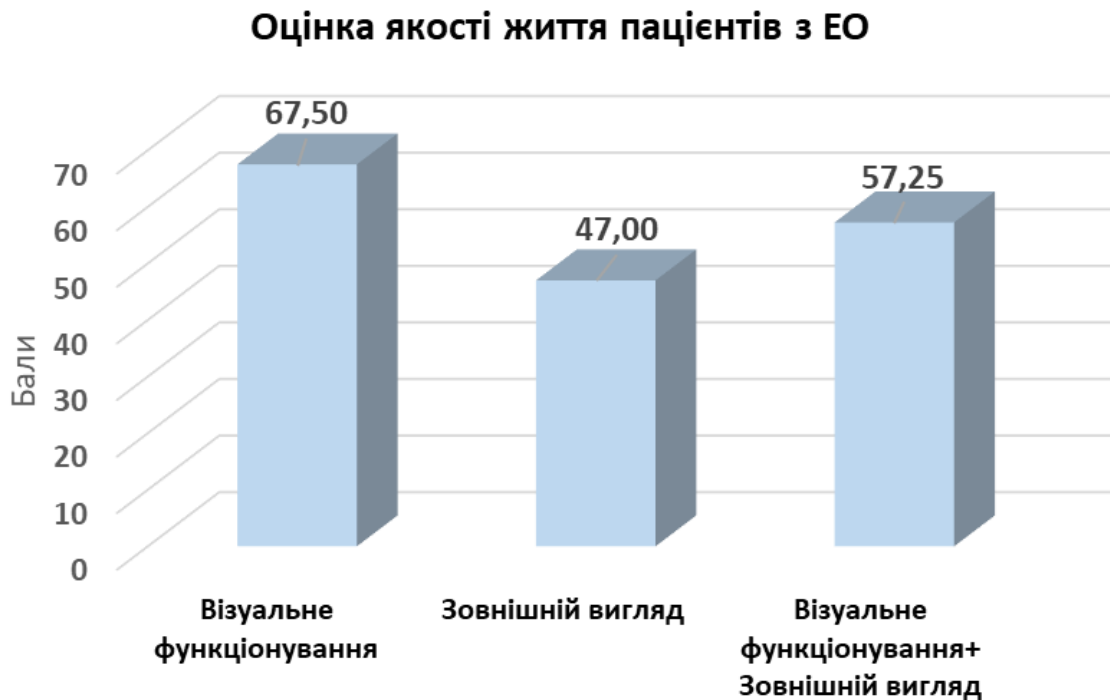


Рис.4.6 Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО

Середні бали по шкалі візуального функціонування при активній ЕО дорівнюють 56 балів, по шкалі зовнішнього вигляду – 40 балів, а при неактивній ЕО 75 балів і 52 бали відповідно. Ці дані свідчать про нижчу якість життя в активній фазі захворювання, яка всередньому триває 12-18 міс. і характеризується наявністю таких клінічних симптомів як спонтанний ретробульбарний біль, біль при спробі погляду вгору або вниз, гіперемія повік, гіперемія кон'юнктиви, набряк слізного м'яся, набряк повік, набряк кон'юнктиви (хемоз), двоїння. Наявність перелічених симптомів негативно впливає як на візуальне функціонування пацієнтів так і на їхній зовнішній вигляд і може бути перешкодою до виконання професійних обов'язків, хоббі, соціальних взаємодій. Розподіл балів оцінки якості життя пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі захворювання представлено на рис. 4.7.

### Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

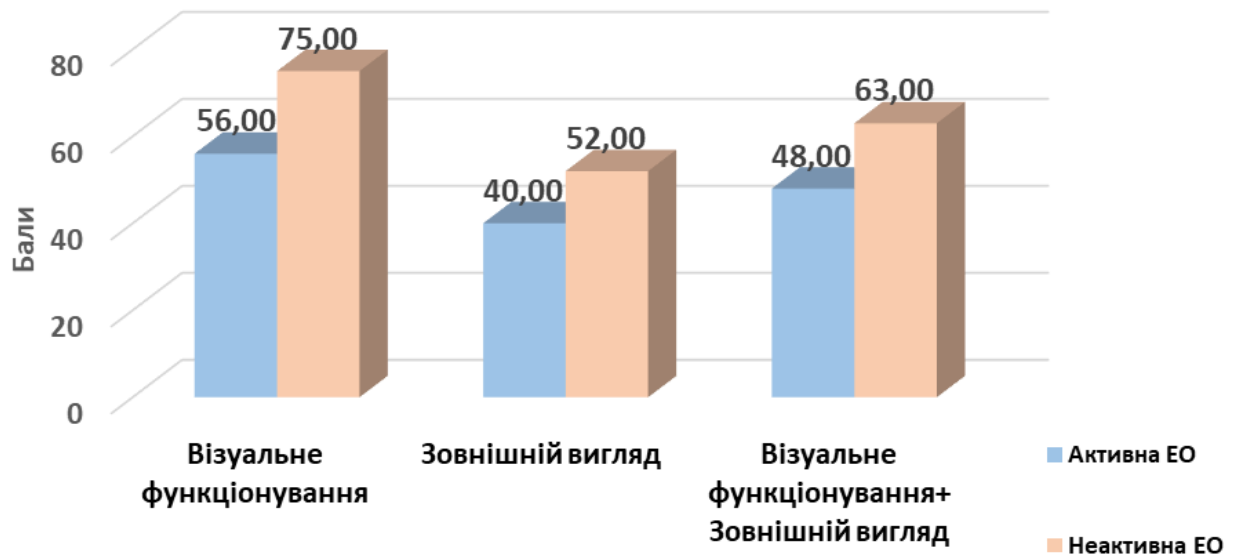


Рис.4.7 Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

Залежно від тривалості захворювання до 1 року або більше 1 року, з отриманих даних, представлених на рис.3 бачимо, що середній бал по шкалі візуального функціонування та по шкалі зовнішнього вигляду в пацієнтів з тривалістю ЕО більше 1 року відповідно на 13 та 14 одиниць менший. Отримані дані свідчать про те, що більша тривалість ЕО характеризується зниженою якістю життя даних пацієнтів, тобто якщо не було проведено ефективного лікування в фазу активної ЕО, то залишаються фіброзні зміни м'яких тканин орбіти, що є причиною функціонального й естетичного дефіциту (рис.4.8).

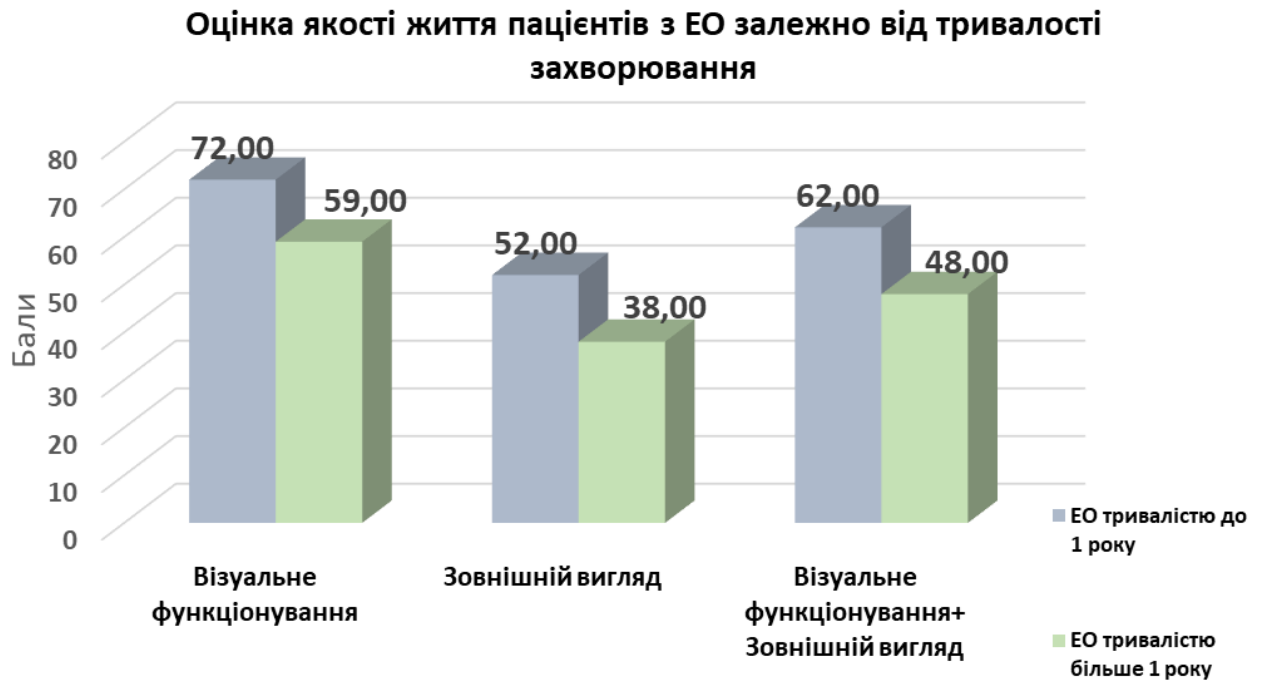


Рис.4.8 Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО залежно від тривалості захворювання

Отже, дане дослідження показало зниження якості життя пацієнтів з ОЕ: по шкалі візуального функціонування -  $67,5 \pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду -  $47,0 \pm 15,05$  балів, а сумарно по двох вищезазначених шкалах -  $57,25 \pm 12,17$  балів. Згідно отриманих даних, активність захворювання і більша тривалість ЕО характеризується більш вираженим зниженням якості життя даної групи пацієнтів [131,141,142].

### *Резюме до розділу 4*

В даному розділі представлено результати вивчення рівня тривоги та депресії й проведеного аналізу оцінки якості життя і в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Проведенно порівняння рівня тривоги та депресії, а також показників якості життя пацієнтів з ЕО залежно від активності та тривалості захворювання.

Виявлено, що клінічно вираженена тривога була в 40% пацієнтів з ЕО, а клінічно вираженена депресія в 20%, сумарний показник якості життя по двох шкалах становить  $57,25 \pm 12,17$  балів. В активній фазі ЕО частіше зустрічається клінічно виражена тривога (87, 5%) та субклінічно виражена депресія (25%), а також нижчі середні бали по шкалі візуального функціонування та по шкалі зовнішнього вигляду – 56 балів і 40 балів відповідно.

За даними проведеного дослідження, якість життя пацієнтів з ОЕ становить  $57,25 \pm 12,17$  балів, зокрема по шкалі візуального функціонування становить -  $67,5 \pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів. Аналіз отриманих даних свідчить, що активність захворювання і більша тривалість ЕО характеризується більш вираженим зниженням якості життя даної групи пацієнтів.

Отже, визначення не лише оцінки якості життя, а також рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО є важливим для комплексного лікування, зокрема консультації психолога та/або психіатра.



**Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій:**

1. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023; 11(2):34-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>. [131]
2. Прусак ОІ. Вивчення механізмів психологічного захисту і оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології», Вер 22-23 2021. Одеса; 2021,112,85-87. [141]
3. Петренко ОВ, Прусак ОІ, Водяник КВ. Психологічні аспекти в менеджменті пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21», Жовт 29-30 2021. Київ;2021,133,84-86. [142]

## РОЗДІЛ 5

### МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЕО ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

Оскільки ЕО легкого ступеня може перейти у ЕО середнього і важкого ступеня важкості, принципово важливо направляти пацієнтів, які мають ризик погіршення ЕО (легку та активну ЕО, активні курці, тяжкий або нестабільний гіпертиреоз, високий рівень сироваткових антитіл до рецепторів тиреотропіну (TSHR-Ab)), до ендокринолога для корекції менеджменту задля покращення прогнозу та якості життя таких пацієнтів [123-125]. У зв'язку з тим, що час для лікування пацієнтів є обмежений, адже імуносупресивні препарати найбільш ефективні в активній (запальній) фазі ЕО, і наявний ризик втрати зору, прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня є актуальним аспектом і допоможе лікарю в менеджменті даної групи пацієнтів з застосуванням персоналізованого підходу.

Для вирішення завдання створення математичної моделі прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня було обстежено 40 пацієнтів, які консультувалися та/або проходили лікування на клінічних базах кафедри в 2016-2022 рр. Дану групу склало 12 чоловіків та 28 жінок, віком від 35 до 61 року, середній вік пацієнтів -  $45,55 \pm 9,92$  років. Пацієнтів було поділено на дві групи відповідно до ступеня важкості ОЕ, який визначали згідно з класифікацією EUGOGO-2021: 1 група - 28 (70,0%) пацієнтів з діагностованою ЕО середнього ступеня (moderate-to-severe) і 2 група – у 12 (30,0%) пацієнтів з ЕО важкого ступеня (very severe).

При побудові багатофакторної регресійної моделі було виділено 4 найбільш значущих фактори - тривалість захворювання в місяцях, паління в анамнезі, величину екзофтальму в міліметрах та вік пацієнта в роках. Вибір останніх був продиктований практичним використанням прогностичної моделі, тому було відібрано показники, які можна легко отримати вже при первинному обстеженні пацієнтів.

В якості залежної змінної для прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня був використаний дихотомічний категоріальний показник наявності або відсутності ЕО важкого ступеня у хворого. До аналізу було включено дані пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. В табл.5.1. наведено відповідність предикторів і залежної змінної категоріальним, безперервним і індикаторним значенням при побудові рівняння логістичної регресії.

Таблиця 5.1

**Відповідність предикторів і залежної змінної категоріальним,  
безперервним і індикаторним значенням  
при побудові рівняння логістичної регресії**

<i>Показники</i>	<i>Категоріальні значення</i>	<i>Індикаторні значення</i>	<i>Назва змінних регресії</i>	<i>Застосовується для розрахунків</i>
Тривалість захворювання (місяців)	-	-	X <sub>1</sub>	безперервне значення
Паління в анамнезі	Так	1	X <sub>2</sub>	індикаторне значення
	Ні	0		
Екзофтальм (міліметрів)	-	-	X <sub>3</sub>	безперервне значення
Вік (років)	-	-	X <sub>4</sub>	безперервне значення
Ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня	Так	1	p VSevEO	індикаторне значення
	Ні	0		

Коефіцієнти регресійного рівняння та значущість їхньої відмінності від нульової гіпотези наведено в Табл.5.2.

Таблиця 5.2

**Коефіцієнти регресійного рівняння і їхня статистична значущість**

<i>Предиктори</i>	$\beta$	$\pm SE$	$p$
Тривалість захворювання	-0,21999	0,091245	0,0159
Паління	6,70799	2,73498	0,0142
Екзофтальм	1,52610	0,62251	0,0142
Вік	0,32835	0,13304	0,0136
Вільний показник	-58,04783	22,50960	0,0099

Примітки:  $\beta$  – коефіцієнт регресії;  $\pm SE$  – стандартна похибка  $\beta$ -коефіцієнтів; 95 % ВІ – 95 % вірогідний інтервал;  $p$  – значущість відмінності від нульової гіпотези (прийнята, якщо  $p < 0,05$ )

Проведений аналіз табличних даних підтверджує значущість зв'язку предикторів з результируючим показником регресійного рівняння – ймовірністю розвитку ЕО важкого ступеня, з високим ступенем значущості: “Тривалість захворювання” –  $p=0,0159$  ( $p < 0,05$ ); “Паління” –  $p=0,0142$  ( $p < 0,05$ ); “Екзофтальм” –  $p=0,0142$  ( $p < 0,05$ ); “Вік” –  $p=0,0136$  ( $p < 0,05$ ) [132,144].

Розраховані  $\beta$ -коефіцієнти для показників: “Паління”, “Екзофтальм” та “Вік” вказували на наявність прямого, а для показника “Тривалість захворювання” – зворотного зв'язку з результируючою змінною. Це свідчить про те, що ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня збільшувалась при курінні й більшій величині екзофтальму і була вищою у осіб старшого віку. Відповідно чим довше тривало захворювання у пацієнта, тим меншою є ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня, що свідчить на необхідність особливо ретельного обстеження і менеджменту пацієнтів з ОЕ саме в активній (запальній) фазі на початку захворювання, коли в м'яких тканинах орбіти відбувається активація патогенетичних каскадних реакцій [132,144].

Побудована математична модель розрахунку ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня мала показник максимальної правдоподібності  $(-2 * \text{Log})=21,427$  при  $\chi^2 =27,442$  ( $p<0,0001$ ) і 4-х ступенях свободи. Характеристики проведеного нами ROC-аналізу для оцінки адекватності багатофакторної математичної моделі свідчили про високі прогностичні характеристики регресії: область під кривою (AUC)=  $0,94 \pm 0,04$ ; 95 % ДІ= $0,817-0,991$ ;  $p<0,0001$ . Вигляд ROC-кривої для прогнозування ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня представлено на Рис.5.1.

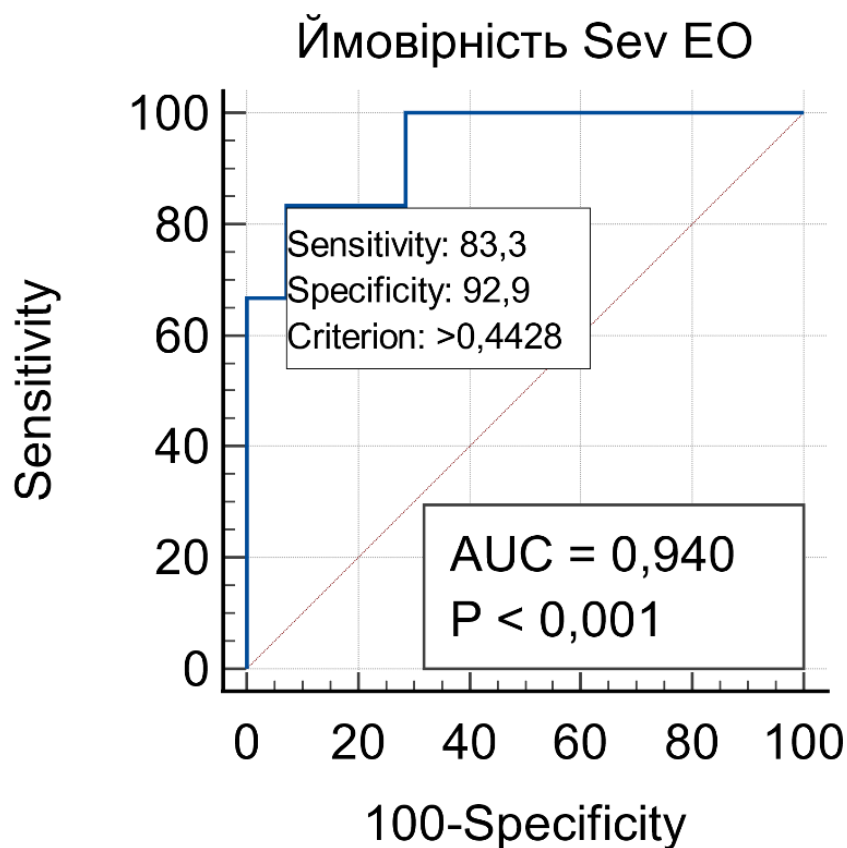


Рис. 5.1. ROC-крива для прогнозування ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня

За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $V_{SevEO} > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня - 90,00% при відповідності розрахункових результатів фактичним: у класі позитивних результатів – у 83,33% і негативних – у 92,86% випадків (95 % ДІ= 51,6-99,1;

$p < 0,0001$ ). Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня представлено в Таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Узагальнені операційні характеристики математичної моделі  
прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня**

№	Позначення операційних характеристик	Значення	95 % ДІ
1.	Se,%	83,33	51,6 - 97,9
2.	Sp,%	92,86	76,5 - 99,1
3.	LR+	11,67	-
4.	LR-	0,18	-
5.	Точність прогнозування, %	90,00	0,817 0 - 0,991

Примітка. Se – чутливість, Sp – специфічність, LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату, LR- – відношення правдоподібності негативного результату, 95 % ДІ– 95 % довірчий інтервал

Таким чином, для розрахунку ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня можна користуватися наступною формулою (5.1):

$$p \text{ VSevEO} = 1 / (1 + e^{-(-58.04783 - 0.21999X_1 + 6.7079X_2 + 1.52610X_3 + 0.32835X_4)}), \quad (5.1)$$

де  $X_1$  - тривалість захворювання в місяцях,  $X_2$  – паління в анамнезі,  $X_3$  – величина екзофтальму в міліметрах,  $X_4$  – вік пацієнта в роках.

Для практичного використання математичної моделі прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня нами створено обчислювальну систему, яка працює на підставі отриманого рівняння в середовищі табличного процесора Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). На рис.5.2 наведено її інтерфейс.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Анамнез захворювання,	Паління (1 - так, 0 - ні)	Екзофтальм, мм	Вік пацієнта, роки			Точка відсікання (p) SevEO > 0,4428				
2		26	1	30	44						
3							Ймовірність Sev EO	0,96			
4											
5											
6											
7											

Рис. 5.2 Інтерфейс обчислювальної системи для розрахунку ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня в середовищі табличного процесора Microsoft Office Excel

Для роботи в програмі *Excel* у відповідні віконечка табличного процесора необхідно ввести значення показників конкретного пацієнта і після цього система автоматично розрахує ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня.

Наведемо приклади практичного використання розробленої моделі прогнозування:

- 1) Пацієнт А5, 43 роки, тривалість захворювання ЕО – 30 місяців, палить, величина екзофтальму 23мм. Розрахункова ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня:  $p_{SevEO} = 0,000163215$  - нижче точки відсікання (0,4428), що відповідало діагнозу ОЕ середнього ступеня важкості;
- 2) Пацієнт А8, 43 роки, тривалість захворювання ЕО – 9 місяців, палить, величина екзофтальму 26 мм. Розрахункова ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня:  $p_{SevEO} = 0,617230605$  - вище точки відсікання (0,4428), що відповідало діагнозу ОЕ важкого ступеня;
- 3) Пацієнт А18, 44 роки, тривалість захворювання ЕО – 26 місяців, палить, величина екзофтальму 30 мм. Розрахункова ймовірність розвитку ЕО важкого ступеня:  $p_{SevEO} = 0,959717816$  - вище точки відсікання (0,4428), що відповідало діагнозу ОЕ важкого ступеня.

Розроблена прогностична модель відрізняється зручністю та швидкістю отримання даних, отже, може бути додатковим діагностичним інструментом для здійснення персоналізованого підходу і вибору методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією та заслуговує на впровадження в клінічну практику. У майбутньому актуальною буде подальша робота з оптимізації моделі за допомогою багатоцентрового дослідження з великою вибіркою.

Таким чином, розраховані  $\beta$ -коефіцієнти для показників “Паління” –  $p=0,0142$  ( $p<0,05$ ); “Екзофтальм” –  $p=0,0142$  ( $p<0,05$ ) та “Вік” –  $p=0,0136$  ( $p<0,05$ ) вказували на наявність прямого, а для показника “Тривалість захворювання” –  $p=-0,21999$  ( $p<0,05$ ) зворотного зв'язку з результуючою змінною. Побудована математична модель розрахунку ймовірності розвитку ЕО важкого ступеня мала показник максимальної правдоподібності  $(-2*\text{Log})= 21,427$  при  $\chi^2 =27,442$  ( $p<0,0001$ ) і 4-х ступенях свободи [132,144].

Характеристики проведеного нами ROC-аналізу для оцінки адекватності багатофакторної математичної моделі свідчили про високі прогностичні характеристики регресії: область під кривою (AUC)=  $0,94\pm 0,04$ ; 95 % ДІ= $0,817-0,991$ ;  $p<0,0001$ . За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $\text{SevEO} > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ=  $51,6-99,1$ ;  $p<0,0001$ ).

Отже, запропонована математична модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня завдяки зручності проведення розрахунків та швидкості отримання даних може бути додатковим діагностичним інструментом для здійснення персоналізованого підходу і вибору методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією та заслуговує на впровадження в клінічну практику.



### *Резюме до розділу 5*

На основі встановлених предикторів розроблено математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня. До факторів ризику, які сприяють прогресуванню захворювання належать паління, екзофтальм, вік, тривалість захворювання. Розроблена математична модель дає змогу прогнозувати розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня у 90,0 % випадків. За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $SevEO > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ= 51,6-99,1;  $p < 0,0001$ ).

З метою практичного використання даної математичної моделі прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня нами створено обчислювальну систему, яка працює на підставі отриманого рівняння в середовищі табличного процесора Microsoft Office *Excel* (Microsoft Corp., США).

Таким чином, завдяки швидкому отриманню даних пацієнта і зручності у використанні, дана прогностична модель може бути додатковим діагностичним інструментом для здійснення персоналізованого підходу і вибору методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

**Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій:**

1. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Математична модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня з застосуванням бінарної логістичної регресії. Архів офтальмології України. 2023;11(3):42-46. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.343>. [132]
2. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Визначення факторів ризику та їх впливу на розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023», Лист 10-11 2023. Київ; 2023,71-3. [144]

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ендокринна орбітопатія (ЕО, орбітопатія Грейвса, тиреоїд-асоційована орбітопатія) – автоімунне запальне захворювання орбіти та перiorбітальних тканин, що характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів та сполучної тканини і клінічно проявляється екзофтальмом, диплопією, обмеженням рухів очного яблука, зміною зовнішності.

На сьогодні оптимізація діагностики, прогнозування розвитку і лікування ендокринної орбітопатії залишається актуальним питанням офтальмології, ендокринології та щелепно-лицьової хірургії, оскільки дана патологія впливає на якість життя, може призвести до втрати зору, що є медико-соціальною проблемою.

Згідно даних літератури, ОЕ зустрічається відносно рідко (приблизна частота: 0,54–0,9 випадків/100 000/рік у чоловіків; 2,67–3,3 випадків/100 000/рік у жінок), частіше наявна ЕО легкого ступеня і середнього, а тяжкі форми наявні в 5–6% випадків [3,4], але небезпечні тим, що можуть призвести до важких уражень рогівки та дистироїдної оптичної нейропатії, яка може призвести до втрати зору [1].

Згідно опублікованих даних аналізу звернень до ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» у 2002-2012 рр., частіше на ендокринну орбітопатію хворіють жінки - 64,45% випадків, рідше чоловіки – 35,55%. Більшість хворих працездатного віку (75,4 - 92,19%). Щодо патології щитовидної залози, виявлено гіпертиреоз – у 68,75% пацієнтів, гіпотиреоз – у 14,45% та еутиреоз – у 16,80% відповідно [21].

Згідно рекомендацій EUGOGO 20211, оптимальним є мультидисциплінарний підхід до лікування з залученням ендокринолога, променевого терапевта, офтальмолога, страболога, щелепно-лицьового хірурга й офтальмопластичного хірурга після ретельної оцінки активності і тяжкості ЕО та

її впливу на якість життя пацієнта. При середньоважких і дуже важких формах ендокринної орбітопатії, крім заходів, спрямованих на досягнення еутиреозу, застосовують глюкокортикоїди, променеву терапію, хірургічне лікування (реабілітаційна хірургія і декомпресія орбіти) [1]. При застосуванні стандартних підходів до хірургічного лікування результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятися [5,6] через значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти та її м'якотканинного вмісту. Крім того, за даними різних авторів, частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить від 9,3 до 35 % [85-87].

Саме тому актуальним є пошук нових можливостей для діагностики різних форм ЕО й формування персоналізованого підходу до вибору і проведення лікування, зокрема хірургічної декомпресії орбіти, з метою профілактики ускладнень і оптимізації результатів лікування. На сьогодні такий підхід можливий з застосуванням комп'ютерного моделювання.

Вивчення волюмометричних характеристик орбіти та її м'якотканинного вмісту методами комп'ютерного моделювання, точний розрахунок співвідношення «жир/м'язи» для пацієнтів з ЕО у порівнянні з контрольними показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм ЕО та визначення структур м'яких тканин орбіти найбільш відповідальних за зміни положення очного яблука та/або виникнення нейропатії зорового нерва в кожному клінічному випадку є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

В результаті проведеного дослідження, розширено дані про волюмометричні характеристики орбіти та її м'якотканинного вмісту в пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату й в пацієнтів з ЕО. Порівнюючи результати волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти основної та контрольної груп, середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіт становить  $26196,39 \pm 3117,50$  мм<sup>3</sup> і  $26980,49 \pm 3765,82$  мм<sup>3</sup> відповідно без достовірних відмінностей ( $p=0.1283$ ). Проте середній об'єм прямих екстраокулярних м'язів в основній групі становив  $7650,77 \pm 3047,96$  мм<sup>3</sup>, а в контрольній  $2871,73 \pm 644,99$  мм<sup>3</sup> і з достовірною відмінністю ( $p=0.0001$ ) між

групами. При порівнянні результатів вимірювання середнього об'єму жирової клітковини основної та контрольної груп, який дорівнює  $17956,38 \pm 3273,53 \text{ мм}^3$  та  $23695,76 \pm 3791,63 \text{ мм}^3$ , також відмічено достовірну відмінність між групами ( $p=0.0001$ ).

Класично ЕО розділяють на три типи за змінами м'яких тканин орбіти на КТ чи МРТ: тип I (ліпогенний), тип II (міогенний) і тип III (ліпогенний + міогенний) [126]. Серед цих типів тип II характеризується гіпертрофією ЕОМ, що може призвести до окорухових порушень. Результати нашого дослідження засвідчили той факт, що за наявності однакового орбітального об'єму в основній і контрольній групах саме об'єм м'язового компонента був достовірно вищим серед пацієнтів з ЕО, що корелює з опублікованими раніше даними. [8,127-129].

За даними нашого дослідження, співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,29:1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму орбіти становить 0,88:1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,69:1. Співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в групі контролю становило 8,73:1, а в основній групі - 2,79:1.

Відомо, що в основі хірургічної декомпресії лежить принцип зменшення об'єму м'яких тканин орбіти (жирова декомпресія), збільшення доступного об'єму в орбіті (кісткова декомпресія стінок орбіти) або їх комбінація [48]. Саме показник співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти - при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини – жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Таким чином, використання даного підходу може стати перспективним методом в диференційній діагностиці ЕО, зокрема в аспекті оцінки різних її форм та при плануванні декомпресії орбіти, як основного методу її лікування.

Наступним завданням нашого дослідження було вивчити рівень тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО. Виявлено клінічно виражений рівень тривоги в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ендокринною орбітопатією комплексного лікування в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога. Субклінічно виражений рівень тривоги виявлено у 30% випадків, а рівень депресії в 55,0 % випадків. Оскільки дана група пацієнтів знаходиться в групі ризику і при погіршенні протікання ендокринної орбітопатії деяка їх частина може перейти в групу з клінічно вираженими тривогою і/або депресією, вони також потребують психологічного супроводу протягом лікування.

Отримані нами результати корелюють з раніше опублікованими даними про підвищений рівень тривоги та/або депресії в пацієнтів з ЕО [9,130]. Наприклад, за даними ретроспективного дослідження Wang Y, Sharma A. 2021, де серед 714 пацієнтів з ЕО середньої важкості і важкою (в 14 % випадків), тривогу та/або депресію було виявлено в 36 % випадків. Автори відмітили, що тривога була значно більш поширеною у пацієнтів із помірною ЕО, ніж у пацієнтів з важкою ЕО (28% проти 14%,  $p = 0,003$ ), але депресія була однаковою в обох групах. (18% і 22%,  $p = 0,442$ ;). При цьому більшість пацієнтів були жінки (65%), середній вік пацієнтів становив  $49,4 \pm 13,6$  років, тобто це соціально активні люди працездатного віку [130].

Згідно отриманих результатів, нами встановлено, що в активній фазі ендокринної орбітопатії частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87, 5%) та рідше депресії (25,0 %), а в неактивній фазі даного захворювання відмічається субклінічно виражений рівень депресії у 50,0 % випадків і тривоги у 42,0 % випадків відповідно. В залежності від тривалості ЕО в перші 12 міс. спостерігається клінічно виражена тривога у 71,4% випадків та

клінічно виражена депресія у 14,3% випадків. З збільшенням тривалості ЕО спостерігається зменшення клінічно вираженої тривоги до 15,4%, проте підвищується рівень клінічно й субклінічно вираженої депресії до 38,5%.

В результаті проведеної оцінки якості життя пацієнтів з ОЕ за допомогою модифікованої Анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса середнє значення по шкалі візуального функціонування становить 67,5 балів з максимальною похибкою  $\pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів, а сумарно по двох вищезазначених шкалах –  $57,25 \pm 12,17$  балів.

Рівень якості життя пацієнтів з ЕО залежить від активності та тривалості захворювання. Зокрема, середні бали по шкалі візуального функціонування при активній ЕО дорівнюють 56 балів, по шкалі зовнішнього вигляду – 40 балів, а при неактивній ЕО 75 балів і 52 бали відповідно. В пацієнтів з тривалістю захворювання до 1 року або більше 1 року середні бали по двох разом вище вказаних шкалах дорівнює 62 і 48 балів відповідно, що вказує на більш виражене зниження якості життя пацієнтів з тривалістю ЕО понад 12 міс.

Отже, отримані результати зниження якості життя, а також підвищення рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ЕО свідчать про необхідність комплексного менеджменту даної когорти пацієнтів, зокрема рекомендацій консультації психолога та/або психіатра.

Наступним завданням нашого дослідження було розробити математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня, адже захворювання з легкого ступеня важкості може перейти у середній і важкий.

Саме тому важливо направляти пацієнтів, які мають ризик погіршення ЕО - легку та активну ЕО, активні курці, тяжкий або нестабільний гіпертиреоз, високий рівень сироваткових антитіл до рецепторів тиреотропіну (TSHR-Ab) до ендокринолога для корекції менеджменту задля покращення прогнозу та якості життя таких пацієнтів [123-125] .

Враховуючи те, що час для лікування пацієнтів є обмежений, адже імуносупресивні препарати найбільш ефективні в активній (запальній) фазі ЕО, а також наявний ризик втрати зору, прогнозування розвитку ендокринної

орбітопатії важкого ступеня є актуальним аспектом і допоможе лікарю в менеджменті даної групи пацієнтів з застосуванням персоналізованого підходу.

На основі встановлених предикторів розроблено математичну модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня. До факторів ризику, які сприяють прогресуванню захворювання належать паління, екзофтальм, вік, тривалість захворювання. Розроблена математична модель дає змогу прогнозувати розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня у 90,0 % випадків. За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $SevEO > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ= 51,6-99,1;  $p < 0,0001$ ).

Таким чином, проведені нами дослідження сприяли вирішенню конкретного наукового завдання офтальмології - підвищенню ефективності діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії шляхом проведення порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання, розробки математичної моделі прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня, вивчення рівня тривоги й депресії та оцінки якості життя пацієнтів з ендокринною орбітопатією, а також формування напрямків персоніфікованого лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією.



## ВИСНОВКИ

1. Ендокринна орбітопатія – це аутоімунне запальне захворювання орбіти та периорбітальних тканин, найчастіше зустрічається в молодих осіб працездатного віку і може призвести до неможливості виконувати звичну роботу, соціальної ізоляції через зміну зовнішності, а в найскладніших випадках до втрати зору, тому оптимізація діагностики, лікування та прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії із застосуванням персоналізованого підходу до пацієнта є актуальною міждисциплінарною проблемою.
2. Встановлено, що в пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26980,49 \pm 3765,82$  мм<sup>3</sup>, середній об'єм екстраокулярних м'язів (ЕОМ) –  $2871,73 \pm 644,99$  мм<sup>3</sup>, а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $23695,76 \pm 3791,63$  мм<sup>3</sup>. Виявлено, що в пацієнтів з ЕО середній об'єм м'якотканинного вмісту орбіти дорівнює  $26196,39 \pm 3117,49$  мм<sup>3</sup>, середній об'єм екстраокулярних м'язів -  $7650,77 \pm 3047,96$  мм<sup>3</sup>, а середній об'єм жирової клітковини орбіти -  $17956,38 \pm 3273,53$  мм<sup>3</sup>. Дослідження волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти показало відсутність достовірної різниці в об'ємі м'якотканинного вмісту орбіти ( $p=0.1283$ ) і її наявність між об'ємом екстраокулярних м'язів ( $p=0.0001$ ) та жирової клітковини орбіти ( $p=0.0001$ ) у пацієнтів з ЕО та в пацієнтів без патології орбіти та допоміжного апарату ока.
3. Виявлено відмінності співвідношень між середнім об'ємом м'якотканинного вмісту орбіти, екстраокулярних м'язів (ЕОМ) та жирової клітковини орбіти у пацієнтів без патології орбіти та в пацієнтів з ЕО. Зокрема, співвідношення середнього об'єму ЕОМ до середнього об'єму м'якотканинного вмісту орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,29:1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму

м'якотканинного вмісту орбіти становить 0,88:1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 0,69:1. Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини до середнього об'єму ЕОМ в пацієнтів без патології орбіти становило 8,73:1, а в пацієнтів з ендокринною орбітопатією - 2,79:1. Даний показник є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти.

4. Вперше розроблено алгоритм персоніфікованої діагностики та лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі проведеного порівняльного аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти з визначенням міогенного, ліпогенного або змішаного типу ЕО і рекомендовано: при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини – жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.
5. Виявлено клінічно виражений рівень тривоги в 40% випадків, а рівень депресії в 20% випадків пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Зокрема, в активній фазі ендокринної орбітопатії частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87, 5%) та рідше депресії (25%), а в неактивній фазі захворювання відмічається зниження рівня клінічно вираженої тривоги та депресії до 8% випадків і 25% випадків відповідно. Отримані дані свідчать про наявність потреби комплексного лікування даної групи пацієнтів в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога.
6. Якість життя пацієнтів з ОЕ становить  $57,25 \pm 12,17$  балів, зокрема по шкалі візуального функціонування становить -  $67,5$  балів  $\pm 17,5$  балів, по шкалі зовнішнього вигляду –  $47,0 \pm 15,05$  балів. Аналіз отриманих даних свідчить, що активність захворювання і більша тривалість ЕО

характеризується більш вираженим зниженням якості життя даної когорти пацієнтів.

7. Розроблена математична модель дає змогу прогнозувати розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня у 90,0 % випадків. За даними аналізу, в точці відсікання ( $p$ )  $SevEO > 0,4428$  може бути досягнуте безпомилкове прогнозування розвитку ЕО важкого ступеня з чутливістю у 83,33% і специфічністю у 92,86% (95 % ДІ= 51,6-99,1;  $p < 0,0001$ ).
8. Теоретичні здобутки, отримані в процесі виконання дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, кафедри дитячої хірургії, оториноларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Практичні результати роботи були впроваджені в офтальмологічному відділенні КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (м. Київ), у відділенні офтальмології КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (м. Львів), у відділенні мікрохірургії ока КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми), в НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (м. Київ), в медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м. Полтава), ПП «Світ Здоров'я» (м. Ужгород).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для менеджменту пацієнтів з ЕО рекомендовано проведення персоніфікованої діагностики пацієнтів з ендокринною орбітопатією на основі аналізу волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти методами комп'ютерного моделювання та використання запропонованого алгоритму щодо вибору оптимальної лікувальної тактики в кожному клінічному випадку з метою підвищення якості життя хворих та скорочення періоду медико-соціальної реабілітації.
2. У пацієнтів з ЕО отримані результати дослідження вказують на зниження якості життя, а також підвищення рівня тривоги та депресії, що свідчить про необхідність комплексної діагностики та мультидисциплінарного менеджменту даної когорти пацієнтів, зокрема рекомендацій консультації психолога та/або психіатра.
3. Оскільки паління є одним з модифікованих факторів ризику розвитку ЕО важкого ступеня, згідно отриманих даних, всім пацієнтам з ЕО слід кинути палити.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
2. Kahaly et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167–186 <https://doi.org/10.1159/000490384>.
3. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *British Journal of Ophthalmology* 2015, 1531–1535. (<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>)
4. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A & Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology* 2020, 615993. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>)
5. Kamer L. et al. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. I. Orbital Size and Geometry. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, Vol. 26, No. 5, 2010. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181c9bb52
6. Kamer L. et al. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. II. Orbital Rim Position and Angulation. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, Vol. 28, No. 4, 2012. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31824ddbdf
7. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology*. 1988 May;167(2):503-7. doi: 10.1148/radiology.167.2.3357962. PMID: 3357962.

8. Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits M.P. (2013). Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in Graves' ophthalmopathy. *Eur. Thyroid. J.* 2, 14–21. 10.1159/000348246 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Wickwar S, McBain HB, Ezra DG, Hirani SP, Rose GE, Newman SP. Which factors are associated with quality of life in patients with Graves' orbitopathy presenting for orbital decompression surgery? *Eye (Lond)*. 2015 Jul;29(7):951-7. doi: 10.1038/eye.2015.76. Epub 2015 May 22. PMID: 25998940; PMCID: PMC4506351.
10. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of life in a german graves orbitopathy population. *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep;152(3):483-490.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.02.018. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21676374
11. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Med and Surg J.*-1835.- ;7:516–7
12. Von Basedow KA. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. [Casper's] *Wochenschrift für die gesammte Heilkunde*, Berlin, 1840, 6: 197–204; 220–228. Englische Übersetzung in: Ralph Hermon Major (1884–1970): *Classic Descriptions of Disease*. Springfield, C. C. Thomas, 1932. 2nd edition, 1939; 3rd edition, 1945.
13. Gerabek W.: *Enzyklopädie Medizingeschichte*, S. 152, 2005; zuletzt eingesehen am 24.März 2008.
14. Черенько МС. Безпечність пульс-терапії глюкокортикоїдними гормонами у лікуванні ендокринної орбітопатії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018. №3 (63). [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142675](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142675).
15. Ross DS, Burch H., Cooper DS. et.al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26 (10):1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
16. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Topping O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nystrom HF, Jansson S, Jorreskog G, Karlsson FA, Nystrom E, Ohrling H, Orn T,

- Hallengren B, Wallin G: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
17. Smith TJ, Hegedus L: Graves' disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1552-1565.
18. Ткаченко ВІ, Максимець ЯА, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007 – 2017 рр. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018; 14 (3):279-284. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>
19. Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carle A: Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2325-2332.
20. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L: Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1443-1449.
21. Полякова СИ, Авис Каяли. Встречаемость и ранние проявления эндокринной офтальмопатии по данным обращаемости в ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины". *Таврич. мед.-биол. вестник*. 2012;15(3):137-141.
22. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *British Journal of Ophthalmology* 2015, 1531-1535. (<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>).
23. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, Sundar G, Khoo CM. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and

- systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Oct;93(4):363-374. doi: 10.1111/cen.14296. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32691849.
24. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67
  25. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 2008;181:4397-4405.
  26. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-738.
  27. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A & van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Archives of Internal Medicine* 1990 150 1098-1101.
  28. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S & Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 5321–5323. (<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0507>).
  29. Diana T, Ungerer M, Wuster C, Fassbender J, Li Z, Reimann A, Holthoff HP, Kanitz M & Kahaly GJ. A cyclic peptide significantly improves thyroid function, thyrotropin-receptor antibodies and orbital mucine/collagen content in a long-term Graves' disease mouse model. *Journal of Autoimmunity* 2021 122 102666. (<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102666>).
  30. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology* 2013 145–151. (<https://doi.org/10.1111/cen.12222>).
  31. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D & Ebeling PR. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 2711–2720. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-4294>).
  32. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E & Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998 632–635. (<https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00010>).



33. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 3700–3707. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0747>).
34. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P & Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2003 773–776. (<https://doi.org/10.1136/bjo.87.6.773>).
35. Matheis N, Lantz M, Grus FH, Ponto KA, Wolters D, Brorson H, Planck T, Shahida B, Pitz S, Pfeiffer N et al. Proteomics of orbital tissue in thyroid-associated orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 E1523–E1530. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-2976>).
36. Regensburg NI. et al. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Grave' orbitopathy (2010). Published Online: <https://doi.org/10.1089/thy.0218>.
37. Lanzolla G, Marcocci C, & Marinò M. Oxidative Stress in Graves Disease and Graves Orbitopathy. *European Thyroid Journal*, 9. 2020;(1\_Suppl), 40-50. Retrieved Oct 9, 2023, from <https://doi.org/10.1159/000509615>.
38. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar; 5(1):9- 26. doi: 10.1159/000443828.
39. Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* (2009) 360:994–1001. doi: 10.1056/NEJMcp0806317
40. Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Intern Med* (2008) 19:531-6. doi: 10.1016/j.ejim.2008.01.013.
41. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* (2004) 20:224-5. doi: 10.1097/01.iop.0000124675.80763.5.

42. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multicenter study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* (2003) 148:491-5. doi: 10.1530/eje.0.148049.
43. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* – 1989. - 73:639–644.
44. Николук АМ. Значення окулометричних показників у диференціації клінічних форм ендокринної офтальмопатії. *Офтальмолог. журн.* 2008; 6:71-75.
45. Полякова СИ, Бушуева НН, Каяли А, Романенко ДВ, Шишкина ВГ. Определение степени подвижности глаза у больных эндокринной офтальмопатией методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок. *Офтальмологічний журнал.* 2014;6:53-59. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ofzh\\_2014\\_6\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ofzh_2014_6_11).
46. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life (Basel).* 2022 Dec 12;12(12):2084. doi: 10.3390/life12122084. PMID: 36556449; PMCID: PMC9787503.
47. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, Garland PE, Thiese SM. Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg.* 1989;20(8):568-74.
48. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology.* 1988;95(11):1515-21.
49. Goncalves AC, Silva LN, Gebrim EM, Monteiro ML. Quantification of Orbital Apex Crowding for Screening of Dysthyroid Optic Neuropathy Using Multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012.
50. Noortje I. Regensburg, Pauline H. B. Kok, Frans W. Zonneveld, Lelio Baldeschi, Peerooz Saeed, Wilmar M. Wiersinga, Maarten P. Mourits; A New and Validated

- CT-Based Method for the Calculation of Orbital Soft Tissue Volumes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(5):1758-1762. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1030>.
51. Brain R, Aterman K, Cope CL, Dunlop DM, Russel Fraser T, Greene R, et al. CORTISONE in exophthalmos: report on a therapeutic trial of cortisone and corticotrophin (A.C.T.H.) in exophthalmos and exophthalmic ophthalmoplegia by a panel appointed by the medical research council. *Lancet.* 1955;268((6853)):6-9.
  52. Bellows JG. et al. Early clinical results of ACTH and cortisone in treatment of ocular diseases. *Arch. Ophth.* 1951; 45: 320.
  53. Scheie HG, Tyner GS, Buessler JA, Alfano JE. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in ophthalmology. *Arch. Ophth.* 1951; 45: 301.
  54. Chandler GN, Hartfall SJ. Cortisone and ACTH in exophthalmic ophthalmoplegia. *Lancet.* 1952; 1: 847.
  55. Aterman K, Cope CL. et al. Cortisone in exophthalmos: report on a therapeutic trial of cortisone and corticotrophin (ACTH) in exophthalmos and exophthalmic ophthalmoplegia, by a Panel Appointed by the Medical Research Council. 1955;1:6
  56. Bruwn J, Coburn JW, Wigod RA, Hiss JM Jr, Dowling JT. Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves' disease. *Am J Med.* 1963 Jun;34:786-95. DOI: 10.1016/0002-9343(63)90087-1.
  57. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. Glucocorticoid therapy of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol.* – 1991.- 97:320–328
  58. Smith TJ. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human fibroblasts: similar effects of glucocorticoid and thyroid hormone therapy. *J Clin Invest* 1984; 64:2157-2163.
  59. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Hormonal regulation of hyaluronate synthesis in cultured fibroblasts; evidence for differences between retroocular and dermal fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69:1019-1023.
  60. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 1997;11:521-536.

61. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone vs. radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993; 342:949-954.
62. Marino M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004; 14: 403-406.
63. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M. et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 27:33-42.
64. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR & Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;58:229-237. (<https://doi.org/10.1530/EJE-07-0558>)
65. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology*. 2018;6:287-298. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2)).
66. Orgiazzi J. Adding the immunosuppressant mycophenolate mofetil to medium-dose infusions of methylprednisolone improves the treatment of Graves' orbitopathy. *Clinical Thyroidology*. 2018;30:10-14. (<https://doi.org/10.1089/ct.2018;30.10-14>).
67. Pinchera A, Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C. Radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. In: Gorman CA, Waller RR, Dyer JA (eds) *The Eye and Orbit in Thyroid Disease*. Raven Press, New York, 1984:301-316,117.
68. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Rocchi R, Cartei ., Pinchera A. 1998 Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 8:439-441.

69. Tanda ML, Bartalena L: Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3857-3865.
70. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.*-1973.- 37:276-285.
71. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives *Endocrine Reviews*. 2000;21(2):168-199.
72. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1748-1761. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>).
73. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine* 2020 382 341-352. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>).
74. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Curro N, Lazzaroni E, Palomba A, Soranna D, Zambon A, Fugazzola L, Muller I et al. Efficacy profile and safety implications of very low dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2020; 31: 821-828. (<https://doi.org/10.1089/thy.2020.0269>).
75. Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M & Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 11: CD012984. (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012984.pub2>).
76. Li EY, Kwok TY, Cheng AC, Wong AC, Yuen HK. Fat-removal orbital decompression for disfiguring proptosis associated with Graves' ophthalmopathy: safety, efficacy and predictability of outcomes. *Int Ophthalmol* 2015;35:325-9.
77. Cheng AM, Wei YH, Tighe S, Sheha H, Liao SL. Long-term outcomes of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 2018;102:69-73.
78. Prat MC, Braunstein AL, Dagi Glass LR, Kazim M. Orbital fat decompression for thyroid eye disease: retrospective case review and criteria for optimal case selection. *OphthalPlast Reconstr Surg* 2015;31:215-8.

79. Rootman DB. Orbital Decompression for Thyroid Eye Disease, Survey of Ophthalmology. 2017; doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.007.
80. Tooley AA, Godfrey KJ, Kazim M. Evolution of thyroid eye disease decompression-dysthyroid optic neuropathy. Eye. 2019; 33:206-211.
81. Kennerdell JS, Maroon JC. An orbital decompression for severe dysthyroid exophthalmos. Ophthalmology. 1982; 89(5):467-72. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34776-4. PMID: 6896562.
82. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. Plast Reconstr Surg. 1991;87:627-41.
83. Cheng AM, Wei Y, Tighe S, et al. Long-term outcomes of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy. British Journal of Ophthalmology 2018;102:69-73.
84. Tyler MA, Zhang CC, Saini AT, Yao WC. Cutting-edge endonasal surgical approaches to thyroid ophthalmopathy. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018;3(2):100-104. Published 2018 Feb 26. doi:10.1002/lio2.143.
85. Sellari-Franceschini S, Dallan I, Bajraktari A, et al. Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. Complicanze chirurgiche in pazienti sottoposti a decompressione orbitaria per oftalmopatia di Graves. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016;36(4):265-274. doi:10.14639/0392-100X-1082.
86. Leong SC, Karkos PD, Macewen CJ, et al. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. Laryngoscope 2009;119:1106-15.
87. Willaert R, et al. Efficacy and complications of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis, Int J Oral Maxillofac Surg 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.08.009>.
88. Eckstein A, Raczynski S, Dekowski D, Esser J. Contralateral Recession of the Inferior Oblique Muscle in Grave's Disease Patients with Mild M. rectus inferior fibrosis]. Klin Monbl Augenheilkd. 2015; 232(10):1178-83. German. doi: 10.1055/s-0035-1558152.

89. Chepurnyi Y, Chernogorskyi D, Kopchak A, Petrenko O. Clinical efficacy of peek patient-specific implants in orbital reconstruction. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(2):49-53.
90. Chepurnyi IuV , Chernogorskyi D, Petrenko O, Kopchak A. Reconstruction of Post-Traumatic Orbital Defects and Deformities with Custom-Made Patient-Specific Implants: Evaluation of the Efficacy and Clinical Outcome. *Craniofac Trauma Reconstruction Open* 2019;3:9-17.
91. Chepurnyi Y, Chernohorskyi D, Prykhodko D, Poutala A, Kopchak A. Reliability of orbital volume measurements based on computed tomography segmentation: Validation of different algorithms in orbital trauma patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(6):574-81. doi:10.1016/j.jcms.2020.03.007.
92. Hierl T, Huempfer-Hierl H, Sterker I, Krause M. Decompression in endocrineorbitopathy with a navigated piezosurgical bone grinder. *Br. J. Oral Maxillofac.* 2017;55:330-332. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.09.008>.
93. Маланчук ВО, Крищук МГ, Копчак АВ. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії. К.: Видавничий дім «Асканія», 2013;231.
94. Goh BT, Teoh KH. Orbital implant placement using a computer-aided design and manufacturing (CAD/CAM) stereolithographic surgical template protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):642-648.
95. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 4 March 2023).
96. Gold MS, Pottash ALC, Extein I. Hypothyroidism and Depression: Evidence From Complete Thyroid Function Evaluation. *JAMA.* 1981;245(19):1919-1922. doi:10.1001/jama.1981.03310440019016.
97. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Geneva: World Health Organization; 2022.
98. Hall RC. Anxiety and endocrine disease. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1999 Apr;4(2):72-83. doi: 10.1053/SCNP00400072. PMID: 10378951.

99. Radanovic-Grguric L, Filakovic P, Barkic J, Mandic N, Karner I, Smoje J: Depression in patients with thyroid dysfunction. *Eur J Psychiatry* 2003;17:133-144. Larisch R, Kley K, Nikolaus S, Sitte W, Franz M, Hautzel H, Tress W, Müller HW. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res.* 2004 Sep;36(9):650-3. doi: 10.1055/s-2004-825925. PMID: 15486818.
100. Larisch R, Kley K, Nikolaus S, Sitte W, Franz M, Hautzel H, Tress W, Müller HW. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res.* 2004 Sep;36(9):650-3. doi: 10.1055/s-2004-825925. PMID: 15486818.
101. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid.* 2014 May;24(5):802-8. doi: 10.1089/thy.2013.0555. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24383722.
102. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, Brix TH. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol.* 2013 Dec 27;170(2):341-8. doi: 10.1530/EJE-13-0708. PMID: 24282192.
103. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ Jr. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996 Spring;8(2):181-5. doi: 10.1176/jnp.8.2.181. PMID: 9081554.
104. Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 1988 Jan;10(1):49-55. doi: 10.1016/0163-8343(88)90084-9. PMID: 3345907.
105. Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Hroding M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151(5):549-55. doi: 10.1530/eje.0.1510549. PMID: 15538931.
106. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with



- overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res.* 2006 Jan;37(1):133-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.05.008. PMID: 16314199.
107. Bové KB, Watt T, Vogel A, Hegedüs L, Bjoerner JB, Groenvold M, Bonnema SJ, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Anxiety and depression are more prevalent in patients with graves' disease than in patients with nodular goitre. *Eur Thyroid J.* 2014 Sep;3(3):173-8. doi: 10.1159/000365211. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25538899; PMCID: PMC4224229.
108. Song Y, Wang X, Ma W, Yang Y, Yan S, Sun J, Zhu X, Tang Y. Graves' disease as a driver of depression: a mechanistic insight. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 20;14:1162445. doi: 10.3389/fendo.2023.1162445. PMID: 37152963; PMCID: PMC10157224.
109. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, Sundar G, Khoo CM. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Oct;93(4):363-374. doi: 10.1111/cen.14296. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32691849.
110. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Nebbioso M, Iannitelli A, Quartini A, Lambiase A, Ralli M, de Virgilio A, Greco A. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun. Rev.* 2018, 17, 639-643.
111. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:639-644.
112. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, Prummel MF & Wiersinga WM. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology* 2001 54 391–398. (doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x).
113. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.

114. Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Foley C, Massry G, Douglas RS. Physician-Perceived Impact of Thyroid Eye Disease on Patient Quality of Life in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):75-87. doi: 10.1007/s40123-020-00318-x. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196932; PMCID: PMC7886952.
115. Wickwar S, McBain HB, Ezra DG, Hirani SP, Rose GE, Newman SP. Which factors are associated with quality of life in patients with Graves' orbitopathy presenting for orbital decompression surgery? *Eye (Lond)*. 2015 Jul;29(7):951-7. doi: 10.1038/eye.2015.76. 2015;22. PMID: 25998940; PMCID: PMC4506351.
116. Ghanem AA, Amr MA, Araafa LF. Graves ophthalmopathy and psychoendocrinopathies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):169-74. doi: 10.4103/0974-9233.63079. PMID: 20616926; PMCID: PMC2892135.
117. Siegmann E, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):577-584. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0190
118. Ghanem AA, Amr MA, Araafa LF. Graves ophthalmopathy and psychoendocrinopathies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Apr;17(2):169-74. doi: 10.4103/0974-9233.63079. PMID: 20616926; PMCID: PMC2892135.
119. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Nebbioso M, Iannitelli A, Quartini A, Lambiase A, Ralli M, de Virgilio A, Greco A. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun. Rev*. 2018;17: 639-643.
120. Lee THB, Sundar G. Quality of Life in Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(2):118-126. doi: 10.1097/IOP.0000000000001446. PMID: 31567783.
121. Weng CY, Li ZF, Hu SD, Luo YS, Feng XT, Zhong Q, Zhang Q, Shen J. Evaluation of quality of life in patients with Graves orbitopathy and its influencing factors]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019 Aug 1;58(8):577-583. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.08.006. PMID: 31365979.

122. Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuertz N, Francis-Sedlak M, Holt RJ. Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. *Ophthalmol Ther.* 2021 Dec;10(4):975-987. doi: 10.1007/s40123-021-00385-8. Epub 2021 Sep 3. Erratum in: *Ophthalmol Ther.* 2022 Apr;11(2):923. PMID: 34478126; PMCID: PMC8589903.
123. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology* 2013, 145–151. (<https://doi.org/10.1111/cen.12222>).
124. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2017;134-142. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30046-8)).
125. Wiersinga W, Zarkovic M, Bartalena L, Donati S, Perros P, Okosieme O, Morris D, Fichter N, Lareida J, von Arx G et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2018;635-643. (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0039>)
126. Hiromatsu Y., Yang D., Bednarczuk T., Miyake I., Nonaka K., Inoue Y. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2000;85: 1194-1199. 10.1210/jcem.85.3.6433.
127. Paniagua L, Bande MF, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Computer aided volumetric assessment of orbital structures in patients with Graves' orbitopathy: correlation with serum thyroid antiperoxidase antibodies and disease activity. *Int Ophthalmol.* 2023;43(9):3377-3384. doi: 10.1007/s10792-023-02745-8. Epub 2023;20. PMID: 37338774; PMCID: PMC10400667.
128. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology.* 2011;118(1):191-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.004. Epub 2010;29. PMID: 20673587.
129. Forbes G., Gorman C. A., Brennan M. D., Gehring D. G., Ilstrup D. M., Earnest F. (1986). Ophthalmopathy of Graves' disease: Computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *Am. J. Neuroradiol.* 7, 651–656.

130. Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Foley C, Massry G, Douglas RS. Physician-Perceived Impact of Thyroid Eye Disease on Patient Quality of Life in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):75-87. doi: 10.1007/s40123-020-00318-x. Epub 2020;16. PMID: 33196932; PMCID: PMC7886952.
131. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. *Архів офтальмології України*. 2023; 11(2):34-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.
132. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Математична модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня з застосуванням бінарної логістичної регресії. *Архів офтальмології України*. 2023;11(3):42-46. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.343>.
133. Слободянюк АС, Прусак ОІ. Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання. *Архів офтальмології України*. 2024; 12(1):49-56. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.352>.
134. Прусак ОІ, Іванюта ЕП. Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра. *Архів офтальмології України*. 2020;8(2):35-39. DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922.
135. Прусак ОІ, Петренко ОВ, Денисюк ОЮ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Слободянюк АС. Ендокринна орбітопатія: основні аспекти діагностики та лікування. *Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;2(82):28-33. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-28>.
136. Прусак ОІ, Петренко ОВ. Сучасний підхід до лікування ендокринної орбітопатії Грейвса. Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, спеціальний випуск, журнал «Проблеми ендокринної патології». Харків;2019,115-116.

137. Прусак ОІ, Іванюта ПП. Використання сучасних променевих методів діагностики та лікування у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20», Жовт 15-17 2020. Київ; 2020, 85-87.
138. Petrenko O, Prusak O. The use of Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing technologies in the treatment of Graves' orbitopathy. *Acta Ophthalmologica*, Volume 99. Special Issue: Abstracts from the 2020 European Association for Vision and Eye Research Conference Young Investigator and Poster Event, January 2021, S265.
139. Prusak O. The use of computer-aided design/computer-aided manufacturing technologies in the treatment of endocrine orbitopathy: pro and contra. *Acta Ophthalmologica*, Volume 100. , Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022, S267.
140. Петренко ОВ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Прусак ОІ, Слободянюк АС. Ускладнення хірургічної декомпресії орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією і сучасні можливості їх попередження. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити `2022», Чер 10-12 2021. Бугаз Одеської області; 2021, 127-128.
141. Прусак ОІ. Вивчення механізмів психологічного захисту і оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології», Вер 22-23 2021. Одеса; 2021, 112, 85-87.
142. Петренко ОВ, Прусак ОІ, Водяник КВ. Психологічні аспекти в менеджменті пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21», Жовт 29-30 2021. Київ; 2021, 133, 84-86.
143. Slobodianiuk A, Prusak O, Rykov S, Petrenko O, Kopchak A, Cherpurny Y. Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue content of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods.

41th ESOPRS Annual meeting. Sept 14-16 2023. Naples;2023, EPOSTERS, ORBIT (ID: 23-314),133.

144. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Визначення факторів ризику та їх впливу на розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023», Лист 10-11 2023. Київ; 2023,71-3.

## ДОДАТКИ

### Додаток №1.

### Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Клюзко І.В.



#### Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Оптимізація лікування ендокринної орбітопатії
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).
3. **Джерело інформації:**

Слободянюк А.С., Прусак О.І., Копчак А.В., Черенько М.С., Риков С.О., Чепурний Ю.В., Петренко О.В. Декомпресія орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів в лікуванні ендокринної орбітопатії: результати лікування й профілактика ускладнень (Orbital Decompression Using Surgical Guides for Management Endocrine Orbitopathy: Treatment Results and Prevention of Complications) // International scientific journal "Ophthalmology. EasternEurope", 2022, volume 12, № 1, P 79-90

Петренко О., Копчак А., Риков С., Чепурний Ю., Прусак О., Слободянюк А. Наш досвід використання сучасних комп'ютерних технологій з виготовленням навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти в пацієнтів ендокринною орбітопатією (Our experience in the use of modern computer technology with the manufacture of navigation templates for surgical decompression of the orbit in patients with endocrine orbitopathy) // Acta Ophthalmologica. Volume 100, Issue S267, Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ
5. **Форми впровадження:** матеріали застосовуються в клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** 2023р.
7. **Ефективність.** Новий метод лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму, зменшити частоту післяопераційних ускладнень та скоротити терміни реабілітації.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Зав. відділення офтальмології

Герасімова Т.І.

## Продовження додатку № 1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральному директору

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Гичці М.М.

“ 20 ” 12 2023



### Акт впровадження

**1. Пропозиція для впровадження:** Розробка нового методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією

**2. Установа-розробник, автори:** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).

**3. Джерело інформації:**

Слободянюк А.С., Прусак О.І, Копчак А.В., Черенько М.С., Риков С.О., Чепурний Ю.В., Петренко О.В. Декомпресія орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів в лікуванні ендокринної орбітопатії: результати лікування й профілактика ускладнень (Orbital Decompression Using Surgical Guides for Management Endocrine Orbitopathy: Treatment Results and Prevention of Complications) // International scientific journal "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022, volume 12, № 1, P 79-90

Петренко О., Копчак А., Риков С., Чепурний Ю., Прусак О., Слободянюк А. Наш досвід використання сучасних комп'ютерних технологій з виготовленням навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти в пацієнтів ендокринною орбітопатією (Our experience in the use of modern computer technology with the manufacture of navigation templates for surgical decompression of the orbit in patients with endocrine orbitopathy) // Acta Ophthalmologica, Volume100, IssueS267, Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР “Львівська обласна клінічна лікарня” м.Львів

**5. Форми впровадження:** матеріали застосовуються в клінічній практиці закладу.

**6. Термін впровадження:** 2023р.

**7. Ефективність.** Новий метод лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму, зменшити частоту післяопераційних ускладнень та скоротити терміни реабілітації.

**8. Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

В. о. зав. відділення офтальмології к. м. н

Наталія БІГУН



## Продовження додатку № 1

«Затверджую»

директор КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

к. мед. н. Горох В. В.

« 1 » *лютого* 2023р.

### Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Розробка нового методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією

2. **Установа-розробник, автори:** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).

3. **Джерело інформації:**

Слободянюк А.С., Прусак О.І., Копчак А.В., Черенько М.С., Риков С.О., Чепурний Ю.В., Петренко О.В. Декомпресія орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів в лікуванні ендокринної орбітопатії: результати лікування й профілактика ускладнень (Orbital Decompression Using Surgical Guides for Management Endocrine Orbitopathy: Treatment Results and Prevention of Complications) // International scientific journal "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022, volume 12, № 1, P 79-90

Петренко О., Копчак А., Риков С., Чепурний Ю., Прусак О., Слободянюк А. Наш досвід використання сучасних комп'ютерних технологій з виготовленням навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти в пацієнтів ендокринною орбітопатією (Our experience in the use of modern computer technology with the manufacture of navigation templates for surgical decompression of the orbit in patients with endocrine orbitopathy) // Acta Ophthalmologica, Volume 100, Issue S267, Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», м. Суми

5. **Форми впровадження:** матеріали застосовуються в клінічній практиці закладу.

6. **Термін впровадження:** 2023р.

7. **Ефективність.** Новий метод лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму, зменшити частоту післяопераційних ускладнень та скоротити терміни реабілітації.

8. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Зав. відділенням мікрохірургії ока

*Л. В. Грицай*

к.м.н. Грицай Л. В.

## Продовження додатку № 1



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ  
«ОХМАТДИТ»  
(НДСЛ «Охматдит» МОЗ України)  
ЄДРПОУ 01994089

01135 м. Київ  
вул. В. Чорновола 28/1

тел.: 236-69-42, факс: 236-61-65  
e-mail: office@ohmatdyt.com.ua

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Національна дитяча спеціалізована лікарня МОЗ України «ОХМАТДИТ».

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* січень 2023 – березень 2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з орбітопатією, попередити ускладнення, підвищити результати лікування пацієнтів з орбітопатією та допомогти у виборі подальшої тактики диспансерного

## Продовження додатку № 1

нагляду за пацієнтами з орбітопатією, хворими із захворюваннями сітківки та зорового нерва.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділення дитячої  
офтальмології та мікрохірургії ока  
Д.мед.н. професор

Юрій БАРИНОВ

Медичний директор

Сергій ЧЕРНИШУК



## Продовження додатку № 1

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор Медичного центру ТОВ ОКТАР  
«Центр оптичної реабілітації ОКТАР»

І. І. Ряссулова

«12» березня 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І.. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Медичний центр ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР».

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* січень 2023 – березень 2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з орбітопатією, попередити ускладнення, підвищити результати лікування пацієнтів з орбітопатією та допомогти у виборі подальшої тактики диспансерного нагляду за пацієнтами з орбітопатією, хворими із захворюваннями сітківки та зорового нерва.

Відповідальний за впровадження:

Лікар офтальмолог вищої  
кваліфікаційної категорії



О. В. Крючко

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
з наукової роботи та інновацій  
Національного медичного університету  
імені О. О. Богомольця МОЗ України  
д.мед.н., професор Сергій ЗЕМСКОВ



2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І.. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі, при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* протягом 2023–2024 навчального року, Протокол №1 засідання кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти від 10.01.2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій, семінарів та практичних занять підвищення кваліфікації лікарів, лікарів-інтернів та оптометристів.

Завідувач кафедри офтальмології  
та оптометрії післядипломної освіти  
член-кор. НАМН України,  
д.мед.н., професор

Сергій РИКОВ

## Продовження додатку № 1



«Затверджую»

Перший проректор  
Національного університету  
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
д. мед. н., професор Вдовиченко Ю.П.

### Акт впровадження

**1. Пропозиція для впровадження:** Розробка нового методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією

**2. Установа-розробник, автори:** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).

**3. Джерело інформації:** Слободянюк А.С., Прусак О.І, Копчак А.В., Черенько М.С., Риков С.О., Чепурний Ю.В., Петренко О.В. Декомпресія орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів в лікуванні ендокринної орбітопатії: результати лікування й профілактика ускладнень (Orbital Decompression Using Surgical Guides for Management Endocrine Orbitopathy: Treatment Results and Prevention of Complications) // International scientific journal "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022, volume 12, № 1, P 79-90

Петренко О., Копчак А., Риков С., Чепурний Ю., Прусак О., Слободянюк А. Наш досвід використання сучасних комп'ютерних технологій з виготовленням навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти в пацієнтів ендокринною орбітопатією (Our experience in the use of modern computer technology with the manufacture of navigation templates for surgical decompression of the orbit in patients with endocrine orbitopathy) // Acta Ophthalmologica, Volume100, IssueS267, Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).

**5. Форми впровадження:** матеріали застосовуються при викладанні на кафедрі офтальмології НУОЗ України імені П.Л. Шупика та в клінічній практиці закладу.

**6. Термін впровадження:** 2023р.

**7. Ефективність.** Новий метод лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму, зменшити частоту післяопераційних ускладнень та скоротити терміни реабілітації.

**8. Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано для застосування у процесі викладання офтальмології в умовах медичних навчальних закладів та в клінічній практиці.

Завідувач кафедри офтальмології  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
Член-кор. НАМН України,  
д. мед. н., професор

С. О. Риков

## Продовження додатку № 1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 В. о. ректора  
 Львівського національного  
 медичного університету  
 імені Данила Галицького  
 академік НАМН України  
 проф. Борис ЗІМЕНКОВСЬКИЙ

20 12 2023 р.



### Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Розробка нового методу лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією
2. **Установа-розробник :** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112).
3. **Автори:** Прусак О.І , Петренко О.В. , Риков С.О. , Слободянюк А.С. , Чепурний Ю.В..
4. **Джерело інформації:**  
 Слободянюк А.С., Прусак О.І, Копчак А.В., Черенько М.С., Риков С.О., Чепурний Ю.В., Петренко О.В. Декомпресія орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів в лікуванні ендокринної орбітопатії: результати лікування й профілактика ускладнень (Orbital Decompression Using Surgical Guides for Management Endocrine Orbitopathy: Treatment Results and Prevention of Complications) // International scientific journal "Ophthalmology. Eastern Europe", 2022, volume 12, № 1, P 79-90  
 Петренко О., Копчак А., Риков С., Чепурний Ю., Прусак О., Слободянюк А.С.. Наш досвід використання сучасних комп'ютерних технологій з виготовленням навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти в пацієнтів ендокринною орбітопатією (Our experience in the use of modern computer technology with the manufacture of navigation templates for surgical decompression of the orbit in patients with endocrine orbitopathy) // Acta Ophthalmologica, Volume100, IssueS267, Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Де і коли впроваджено :** при викладанні на кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Пропозиції :** рекомендовано для подальшого використання у процесі викладання офтальмології в умовах медичних навчальних закладів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО  
 Львівського національного медичного  
 університету імені Данила Галицького  
 д. мед. н., професор



Андрій ГУДЗЬ

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Дніпровського державного  
медичного університету  
м.мед.н., професор  
Олександр ГУДАР'ЯН



2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Дніпровський державний медичний університет.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі, при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* протягом 2023-2024 навчального року, Протокол №11 засідання кафедри офтальмології від 17.01.2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій, семінарів та практичних занять підвищення кваліфікації лікарів, лікарів-інтернів та лікарів суміжних спеціальностей.

Відповідальний за впровадження:  
Асистент кафедри офтальмології  
Дніпровського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Василь САКОВИЧ



## Продовження додатку № 1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Перший проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної роботи  
 Полтавського державного медичного  
 університету  
 д.мед.н., професор Валентин ДВОРНИК  
 « 11 » 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1.Пропозиція для впровадження:** Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

**2.Установа – розробник, автор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка,13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

**3.Джерело інформації:** Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І.. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

**4.Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавський державний медичний університет.

**5.Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі, при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

**6.Термін впровадження:** протягом 2023-2024 навчального року.

**7.Зауваження та пропозиції:** Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій, семінарів та практичних занять підвищення кваліфікації лікарів, лікарів-інтернів та лікарів суміжних спеціальностей.

Протокол №10 засідання кафедри оториноларингології з офтальмологією від 11.01.2024 року.

Відповідальний за впровадження:  
 Професор закладу вищої освіти кафедри  
 оториноларингології з офтальмологією  
 д.мед.н., професор

Ірина БЕЗКОРОВАЙНА

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор Іланик Т.О.

«18» 09 \* 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І.. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Буковинський державний медичний університет.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі, при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* впродовж 2023-2024 навчального року, протокол №10 засідання кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології від 16.01.2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовані до включення в програму лекцій, семінарів та практичних занять підвищення кваліфікації лікарів, лікарів-інтернів та лікарів суміжних спеціальностей.

Відповідальний за впровадження:  
Професор кафедри дитячої хірургії,  
отоларингології та офтальмології  
Буковинського державного медичного  
університету,  
д.мед.н., доцент



М. А. Карлійчук

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ПП «Світ Здоров'я»

Дуфинець В.А.

«27» Березня 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Оптимізація діагностики, лікування і прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії.

*Установа – розробник, автор:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Прусак Ольга Ігорівна.

*Джерело інформації:* Петренко О. В., Прусак О. І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023;11(2):36-40. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>.

Прусак О.І.. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії. Архів офтальмології України. 2023;11(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.315>.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* ПП «Світ Здоров'я».

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* січень 2023 – березень 2024 року.

*Зауваження та пропозиції:* впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії, дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з орбітопатією, попередити ускладнення, підвищити результати лікування пацієнтів з орбітопатією та допомогти у виборі подальшої тактики диспансерного нагляду за пацієнтами з орбітопатією, хворими із захворюваннями сітківки та зорового нерва.

Відповідальний за впровадження:

Лікар офтальмолог вищої кваліфікаційної категорії

В. В. Тихомирова

## Додаток №2. Список публікацій здобувача

*Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Архів офтальмології України. 2023; 11(2):34-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>. [131]
2. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Математична модель прогнозування розвитку ендокринної орбітопатії важкого ступеня з застосуванням бінарної логістичної регресії. Архів офтальмології України. 2023;11(3):42-46. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.343>. [132]
3. Слободянюк АС, Прусак ОІ. Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання. Архів офтальмології України. 2024; 12(1):49-56. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.352>. [133]
4. Прусак ОІ, Іванюта ЕП. Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра. Архів офтальмології України. 2020;8(2):35-39. DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922. [134]
5. Прусак ОІ, Петренко ОВ, Денисюк ОЮ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Слободянюк АС. Ендокринна орбітопатія: основні аспекти діагностики та лікування. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):28-33. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-28>. [135]

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Прусак ОІ, Петренко ОВ. Сучасний підхід до лікування ендокринної орбітопатії Грейвса. Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, спеціальний випуск,

- журнал «Проблеми ендокринної патології». – Харків; 2019,115-116. (публікація тез) [136].
7. Прусак ОІ, Іванюта ПП. Використання сучасних променевих методів діагностики та лікування у пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20», Жовт 15-17 2020. Київ; 2020, 85-87. (публікація тез) [137].
  8. Petrenko O, Prusak O. The use of Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing technologies in the treatment of Graves' orbitopathy. Acta Ophthalmologica, Volume 99. Special Issue: Abstracts from the 2020 European Association for Vision and Eye Research Conference Young Investigator and Poster Event, January 2021, S265. (публікація тез, стендова доповідь) [138].
  9. Prusak O. The use of computer-aided design/computer-aided manufacturing technologies in the treatment of endocrine orbitopathy: pro and contra. Acta Ophthalmologica, Volume 100. , Special Issue: Abstracts from the 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, January 2022, S267. (публікація тез, стендова доповідь) [139].
  10. Петренко ОВ, Копчак АВ, Чепурний ЮВ, Прусак ОІ, Слободянюк АС. Ускладнення хірургічної декомпресії орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією і сучасні можливості їх попередження. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити `2022», Чер 10-12 2021. Бугаз Одеської області; 2021,127-128. (публікація тез) [140].
  11. Прусак ОІ. Вивчення механізмів психологічного захисту і оцінка якості життя в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології», Вер 22-23 2021. Одеса; 2021,112,85-87. (публікація тез) [141].
  12. Петренко ОВ, Прусак ОІ, Водяник КВ. Психологічні аспекти в менеджменті пацієнтів з ендокринною орбітопатією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21», Жовт 29-30 2021. Київ; 2021,133,84-86. (публікація тез, усна доповідь) [142].

13. Slobodianiuk A, Prusak O, Rykov S, Petrenko O, Kopchak A, Cherpurny Y. Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue content of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods. 41th ESOPRS Annual meeting. Sept 14-16 2023. Naples;2023, EPOSTERS, ORBIT (ID: 23-314),133. *(публікація тез, стендова доповідь)* [143].
14. Петренко ОВ, Прусак ОІ. Визначення факторів ризику та їх впливу на розвиток ендокринної орбітопатії важкого ступеня. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023», Лист 10-11 2023. Київ; 2023,71-3. *(публікація тез)* [144].

### Додаток №3. Апробації дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були викладені й обговорені на:

- IX з'їзді ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України (Харків, Україна, 19-22 листопада 2019);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`20» (Київ, Україна, 15-17-жовтня 2020);
- 2020 European Association for Vision and Eye Research Conference Young Investigator and Poster Event ( Ніцца, Франція, 21-29 листопада 2020);
- 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival (січень 2022)
- IX науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021» (Бугаз Одеської області, 10-12 червня 2021);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології» (Одеса, Миколаїв, Україна, 22-23 вересня 2021);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21» (Київ, Україна, 29-30 жовтня 2021);
- 41th ESOPRS (European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery) Annual meeting (Неаполь, Італія, 14-16 вересня 2023);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023» (Київ, Україна, 10-11 листопада 2023).