

მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული
რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და კლინიკური
მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტების
(პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის
ეროვნული საბჭოს“ 2021 წლის 21 მაისის
№2 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად

დამტკიცებულია საქართველოს
ოკუპირებული ტერიტორიებიდან
დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და
სოციალური დაცვის მინისტრის 2022
წლის 25 იანვრის №01-35/ო ბრძანებით

გრეივსის ორბიტოპათიის მართვა

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია
(გაიდლაინი)

სარჩევი

1. აბსტრაქტი.....	3
2. მტკიცებულებების დონე და რეკომენდაციების ხარისხი	3
3. გაიდლაინის გამოყენება და შეზღუდვები	4
4. გაიდლაინის სამიზნე ჯგუფი.....	5
5. ვისთვის არის გაიდლაინი განკუთვნილი	5
6. პრაქტიკაში ადაპტაციისა და გაიდლაინის შემუშავების რეკომენდაციები.....	5
7. შესავალი.....	5
8. ეპიდემიოლოგია	6
9. ლიტერატურის ძიება.....	7
10. როგორ უნდა იყოს კლინიკისტის ზოგადი მიდგომა პაციენტისადმი გრეივსის ორბიტოპათიით?	7
11. რატომ და როგორ უნდა შეფასდეს გრეივსის ორბიტოპათიის აქტიურობა და სიმძიმე?	8
12. უნდა მიმართოს თუ არა გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე ყველა პაციენტმა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით გამოწვეული თვალის დაავადებების სპეციალიზებულ კლინიკურ ცენტრებს?	10
13. როგორ უნდა მოხდეს გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარების ან პროგრესირების რისკის ფაქტორების მართვა?	11
14. როგორ უნდა იმართოს გრეივსის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმა?	16
15. როგორ უნდა იმართოს საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია?	18
16. როგორ უნდა იმართოს საშუალო–მძიმე და არააქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია?	26
17. როგორ უნდა იმართოს მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათია?	29
18. პერსპექტივები და დასკვნები	31
19. რეკომენდაციების შეჯამება.....	32
20. გაიდლაინის გადასინჯვის და განახლების ვადა.....	36
21. გაიდლაინის მიღების წყაროები	36
22. გამოყენებული ლიტერატურა.....	37
23. გაიდლაინის სამუშაო ჯგუფი	43

1. აბსტრაქტი

გრეივსის ორბიტოპათია არის გრეივსის დაავადების ძირითადი ექსტრატირეოიდული გამოვლინება, თუმცა მისი მძიმე ფორმები იშვიათია. ხშირად, გრეივსის ორბიტოპათიის მართვა სუბოპტიმალურია, ძირითადად, იმიტომ, რომ არსებული მკურნალობის მეთოდები არ ითვალისწინებს დაავადების პათოგენეზურ მექანიზმებზე მოქმედებას. მკურნალობა უნდა ეფუძნებოდეს გრეივსის ორბიტოპათიის აქტიურობისა და სიმძიმის დეტალურ შეფასებასა და პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე მის გავლენას. მოვლის ადგილობრივი საშუალებები (ხელოვნური ცრემლი, მალამოები და მუქი სათვალეები) და პროგრესირების რისკის ფაქტორების კონტროლი (მწველობა და ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია) რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის. გრეივსის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმის დროს, ჩვეულებრივ, მოცდის სტრატეგია საკმარისია, თუმცა, სელენის დანამატების 6-თვიანი კურსი ეფექტურია მსუბუქი გამოვლინებების გაუმჯობესებისა და უფრო მძიმე ფორმებად პროგრესირების პრევენციისთვის. გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზით მიღება, უპირატესად ინტრავენური გზით, პირველი რიგის თერაპიაა გრეივსის ორბიტოპათიის საშუალო სიმძიმისა და აქტიური ფორმის დროს. მეთილპრედნიზოლონის 4,5–5 გ არის ოპტიმალური კუმულაციური დოზა, თუმცა უფრო მძიმე ფორმების შემთხვევაში შედარებით მაღალი დოზების (8გრ-მდე) გამოყენებაც დასაშვებია. მეორე რიგის თერაპიის არჩევისას რეკომენდებულია პაციენტთა ჩართვა გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. მეორე რიგის თერაპია მოიცავს: ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების მეორე კურსს, ორალური გლუკოკორტიკოიდების კომბინაციას ორბიტის რადიოთერაპიასთან, ან ციკლოსპორინთან, რიტუქსიმაბს, ან აქტიურ მეთვალყურეობას. გრეივსის ორბიტოპათიის კონსერვატიულად მართვისა და იმუნოსუპრესიული თერაპიის შედეგად მისი ინაქტივაციის შემდეგ, პაციენტების უმრავლესობას ესაჭიროება რეაბილიტაციური მკურნალობა (ორბიტის დეკომპრესია, სიელმის, ან ქუთუთოს ქირურგია).

2. მტკიცებულებების დონე და რეკომენდაციების ხარისხი

რეკომენდაციების შექმნისა და მტკიცებულების ხარისხის გადმოცემის მიზნით, გამოყენებულია GRADE სისტემა [9], რომელიც იყენებს კოდირების შემდეგ სისტემას: (1) მიუთითებს ძლიერ რეკომენდაციაზე და ასოცირებულია ფრაზასთან „რეკომენდებულია“; (2) აღნიშნავს სუსტ რეკომენდაციას და ასოცირებულია ფრაზასთან „შემოთავაზებულია“ (ცხრილი 1ა). მტკიცებულების დონე: $\theta\theta\theta\theta$ = ძალიან დაბალი ხარისხი; $\theta\theta\theta\theta$ = დაბალი ხარისხი; $\theta\theta\theta\theta$ = საშუალო ხარისხი; $\theta\theta\theta\theta$ = მაღალი ხარისხი

(ცხრილი 1ბ). სამუშაო ვერსია განხილული იყო სამუშაო ჯგუფის წევრების მიერ და შემდეგ განთავსებული ETA-ის ვებგვერდზე 4 კვირის განმავლობაში, ETA-ის წევრებისგან შენიშვნების მიღების მიზნით.

ცხრილი 1ა. რეკომენდაციების ძალა

რეკომენდაციის ძალა	გამოყენებული ტერმინი	ციფრი
ძლიერი რეკომენდაცია	რეკომენდებულია	1
სუსტი რეკომენდაცია	შემოთავაზებულია	2

ცხრილი 1ბ. მტკიცებულების ხარისხი

მტკიცებულების ხარისხი	აღნიშვნა
მტკიცებულების მაღალი ხარისხი	0000
მტკიცებულების საშუალო ხარისხი	0000
მტკიცებულების დაბალი ხარისხი	0000
მტკიცებულების ძალიან დაბალი ხარისხი	0000

3. გაიდლაინის გამოყენება და შეზღუდვები

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია - გაიდლაინი მუდმივად განვითარებადი დებულებების ნაკრებია, რომელიც ეხმარება ექიმებს სპეციფიკურ კლინიკურ სიტუაციებში სამედიცინო გადაწყვეტილების მიღებაში. თუმცა, გაიდლაინი არ შეიძლება ჩაითვალოს უნივერსალურ სამედიცინო რჩევად და ექიმის კლინიკური მსჯელობის შემცვლელად.

გაიდლაინში წარმოდგენილი მასალების უმეტესი ნაწილი ეყრდნობა არსებულ მტკიცებულებებს. საექვო საკითხებში გამოყენებულია ექსპერტთა მოსაზრებები. წინამდებარე გაიდლაინი სამუშაო დოკუმენტია, რომელიც ასახავს გამოქვეყნების მომენტისთვის მოცემულ სფეროში დაგროვილ სამეცნიერო ცოდნას. სამომავლოდ, ახალ მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ცვლილებების შესაბამისად, მნიშვნელოვანია გაიდლაინის პერიოდული გადახედვა. წარმოდგენილი რეკომენდაციები, შესაძლოა, არ აღმოჩნდეს ყველა სიტუაციისთვის შესაბამისი. ამიტომ, პროფესიონალებს ეძლევათ რჩევა, კლინიკური რეკომენდაციები გამოიყენონ საკუთარ კლინიკურ მსჯელობასთან ერთად, და არა მის ნაცვლად. გაიდლაინის მიხედვით მიღებული ნებისმერი გადაწყვეტილება უნდა შეესაბამებოდეს ადგილობრივ რესურსებსა და ინდივიდუალურ ვითარებას.

4. გაიდლაინის სამიზნე ჯგუფი

გაიდლაინის რეკომენდაციები შეეხება გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე ყველა პაციენტს.

5. ვისთვის არის გაიდლაინი განკუთვნილი

გაიდლაინი განკუთვნილია ამბულატორიულ და/ან ჰოსპიტალური სერვისების მიმწოდებელ სამედიცინო დაწესებულებებში დასაქმებული ექიმებისთვის, რომლებიც მუშაობენ გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან. ესენი არიან: ენდოკრინოლოგები, ოფთალმოლოგები, შინაგანი მედიცინის სპეციალისტები, ოჯახის ექიმები და სხვა.

6. პრაქტიკაში ადაპტაციისა და გაიდლაინის შემუშავების რეკომენდაციები

გაიდლაინის ყოველდღიურ სამედიცინო პრაქტიკაში ადაპტაციისთვის მნიშვნელოვანია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება:

1. გაიდლაინის ელექტრონული ვერსიის განთავსება საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ვებ-გვერდზე (www.moh.gov.ge).
2. გაიდლაინის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამის შემუშავება და ჯანდაცვის პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება.
3. გაიდლაინის პრაქტიკაში დანერგვის შეფასება კლინიკური აუდიტის საშუალებით.

7. შესავალი

გრეივსის ორბიტოპათია არის გრეივსის დაავადების ძირითადი ექსტრათირეოიდული გამოვლინება, თუმცა, მისი მძიმე ფორმები იშვიათია. ხშირად, გრეივსის ორბიტოპათიის მართვა სუბოპტიმალურია, ძირითადად, იმიტომ, რომ არსებული მკურნალობის მეთოდები არ ითვალისწინებს დაავადების პათოგენეზურ მექანიზმებზე მოქმედებას. მკურნალობა ეფუძნება გრეივსის ორბიტოპათიის აქტიურობისა და სიმძიმის დეტალურ შეფასებასა და პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე მის გავლენას. მოვლის ადგილობრივი საშუალებები (ხელოვნური ცრემლი, მალამოები და მუქი სათვალეები) და პროგრესირების რისკის ფაქტორების კონტროლი (მწვეულობა და ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია) რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის. გრეივსის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმის დროს, ჩვეულებრივ, მოცდის სტრატეგია საკმარისია, თუმცა, სელენის დანამატების 6-თვიანი კურსი ეფექტურია მსუბუქი გამოვლინებების გაუმჯობესებისა და უფრო მძიმე ფორმებად პროგრესირების პრევენციისთვის. გლუკოკორტიკოიდების

მაღალი დოზით მიღება, უპირატესად ინტრავენური გზით, პირველი რიგის თერაპიაა საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს. მეთილპრედნიზოლონის 4,5-5 გ არის ოპტიმალური კუმულაციური დოზა, თუმცა უფრო მძიმე ფორმების შემთხვევაში შედარებით მაღალი დოზების (8 გ-მდე) გამოყენებაც დასაშვებია. მეორე რიგის თერაპიის არჩევისას რეკომენდებულია პაციენტთა ჩართვა გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. მეორე რიგის თერაპია მოიცავს: ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების მეორე კურსს, ორალური გლუკოკორტიკოიდების კომბინაციას ორბიტის რადიოთერაპიასთან, ან ციკლოსპორინთან, რიტუქსიმაბს, ან აქტიურ მეთვალყურეობას. გრეივსის ორბიტოპათიის კონსერვატიულად მართვისა და იმუნოსუპრესიული თერაპიის შედეგად მისი ინაქტივაციის შემდეგ, პაციენტების უმრავლესობას ესაჭიროება რეაბილიტაციური მკურნალობა (ორბიტის დეკომპრესია, სიელმის, ან ქუთუთოს ქირურგია).

2008 წელს ევროპის გრეივსის ორბიტოპათიის ჯგუფმა (EUGOGO) გრეივსის ორბიტოპათიის მართვის შესახებ ერთობლივი შეთანხმება ერთდროულად გამოაქვეყნა ორ ჟურნალში — „ევროპის ენდოკრინოლოგიის ჟურნალი“ (European Journal of Endocrinology) და „ფარისებრი ჯირკვალი“ (Thyroid) [1, 2]. აღნიშნული დოკუმენტი დადებითად შეფასდა [3] და მას შემდეგ აქტიურად გამოიყენება. 2011 წელს, ამერიკის თირეოიდული ასოციაციისა (ATA) და ამერიკის კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა ასოციაციის (AACE) მიერ გამოქვეყნდა ჰიპერთირეოზის მართვის გაიდლაინი, სადაც მოწოდებული იყო რეკომენდაციები გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებში ჰიპერთირეოზის მართვის, მაგრამ არა უშუალოდ გრეივსის ორბიტოპათიის მართვის შესახებ [4]. გრეივსის ორბიტოპათიის მკურნალობის შესახებ ბოლო პერიოდში არაერთი რანდომიზებული კლინიკური კვლევა გამოქვეყნდა და მათ მიერ ნაჩვენებმა გამოსავალმა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია გრეივსის ორბიტოპათიის მართვის საკითხებზე. შედეგად, საჭირო გახდა გრეივსის ორბიტოპათიის მართვის ახალი გაიდლაინის შემუშავება.

8. ეპიდემიოლოგია

ახალი ეპიდემიოლოგიური კვლევები თანმიმდევრულ მონაცემებს გვაწვდის ზოგად პოპულაციასა და გრეივსის ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში გრეივსის ორბიტოპათიის გავრცელებისა და სიხშირის შესახებ. შვედეთის მოსახლეობის საერთო რაოდენობის გათვალისწინებით, გრეივსის ჰიპერთირეოზის სიხშირე არის 210 შემთხვევა მილიონზე წელიწადში, თანაფარდობა ქალებსა და მამაკაცებს შორის — 3,9:1, გამოვლენის პიკი — 40-60 წლის ასაკობრივ ჯგუფში [5]. გრეივსის ორბიტოპათიის სიხშირე არის მილიონზე 42,2 შემთხვევა წელიწადში (გრეივსის ჰიპერთირეოზის სიხშირის 20,1%) [5].

დანიაში, ზოგად პოპულაციაში, საშუალო-მძიმე და ძალიან მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის სიხშირე არის 16,1 შემთხვევა მილიონზე წელიწადში, თანაფარდობა ქალებსა და მამაკაცებს შორის არის 5:1, ხოლო გამოვლენის პიკი — 40–60 წლის ასაკობრივი ჯგუფი [6]. დანიის მიერ გამოქვეყნებულ კვლევაში აღნიშნული დაავადების ამავე ფორმით გამოვლენის გავრცელება იყო 4,9%, ეს მონაცემი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა იტალიის ერთ-ერთი ცენტრის კვლევის მონაცემისგან, რაც შეადგენდა 6,1%-ს [7]. ეს უკანასკნელი კვლევა კლინიკურად ძალიან საინტერესოა, რადგან ნათლად აჩვენებს, რომ გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტების უმეტესობას (>80%), რომლებსაც დიაგნოსტიკისას არ აღენიშნებოდათ გრეივსის ორბიტოპათია, ანთითიკური მედიკამენტებით თერაპიის შემდეგ 18-თვიანი დაკვირვების პერიოდში არ განუვითარდათ გრეივსის ორბიტოპათია, ხოლო გრეივსის მსუბუქი ორბიტოპათია შემთხვევათა უმეტესობაში სპონტანურად უკუგანვითარდა. EUGOGO-ს ცენტრებში მიმართვიანობის დროს, დაავადების მახასიათებლების შედარებისას, გამოვლინდა 2012 წელს გადამისამართებულ პაციენტებში ნაკლებად აქტიური და ნაკლებად მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობის ტენდენცია, 2000 წელთან შედარებით [8].

9. ლიტერატურის ძიება

ორიგინალი დოკუმენტისთვის მონაცემების მოპოვება დამყარებული იყო PubMed-ის საძიებო სისტემაზე. განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო იმ სამეცნიერო ნაშრომებს, რომელიც გამოქვეყნდა EUGOGO-ს წინა ერთობლივი შეთანხმების (2008-2015 წლები) შემდეგ [1,2]. მეტიც, გადაიხედა შესაბამისი ციტირებებისა და ძირითადი სასწავლო სახელმძღვანელოების თავების ბიბლიოგრაფია შესაბამისი დამატებითი ციტირებებისთვის.

10. როგორი უნდა იყოს ექიმის ზოგადი მიდგომა პაციენტისადმი გრეივსის ორბიტოპათიით?

ცხოვრების ხარისხის (QoL) შესაფასებელი კითხვარები (მაგ., SF-36) აჩვენებს, რომ გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პირების ცხოვრების ხარისხი მნიშვნელოვნადაა დაქვეითებული, რაც დიაბეტის, ან ზოგიერთი კიბოს ეკვივალენტურია [10]. გრეივსის ორბიტოპათიისთვის სპეციფიკური ცხოვრების ხარისხის კითხვარის (GOQoL) გამოყენებით მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტების ცხოვრების ხარისხს აუმჯობესებს ოპტიმალური მკურნალობა [11]. მნიშვნელოვნად მაღალია პირდაპირი და არაპირდაპირი ხარჯები (გამოწვეული შრომისუნარიანობის შეზღუდვით და/ან უმუშევრობით) [12]. საუკეთესო გამოსავლის

მისაღებად, კლინიკისტებმა უნდა წარმოადგინონ პაციენტზე ორიენტირებული სრულყოფილი გეგმა, რომელიც ყურადღებას ამახვილებს არა მხოლოდ დაავადების კლინიკურ გამოვლინებაზე, არამედ ითვალისწინებს გრეივისის ორბიტოპათიის გავლენას ინდივიდის ცხოვრების ხარისხსა და ფსიქოლოგიურ კეთილდღეობაზე.

რეკომენდაცია 1. გრეივისის ორბიტოპათიის მკურნალობისას რეკომენდებულია პაციენტზე ორიენტირებული მიდგომა, რაც მოიცავს, როგორც უშუალოდ დაავადების, ისე მისი მკურნალობის გავლენას ცხოვრების ხარისხსა და ფსიქოსოციალურ კეთილდღეობაზე. გრეივისის ორბიტოპათიის დროს ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელი კითხვარი წარმოადგენს დაავადების სპეციფიკურ და ვალიდურ საშუალებას, რომლის გამოყენება რეკომენდებულია ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში და ხელმისაწვდომია სხვადასხვა ენაზე შემდეგ ვებ-გვერდზე: www.eugogo.eu 1, 0000

11. რატომ და როგორ უნდა შეფასდეს გრეივისის ორბიტოპათიის აქტიურობა და სიმძიმე?

პაციენტისთვის შესაბამისი მკურნალობის ინდივიდუალურად შერჩევა დამოკიდებულია თვალის ცვლილებების აქტიურობასა და სიმძიმეზე. აქტიურობა მარტივად ფასდება კლინიკური აქტიურობის ქულებით (CAS) [13]. $CAS \geq 3/7$ მიუთითებს გრეივისის ორბიტოპათიის აქტიურ ფაზაზე. სიმძიმე ფასდება როგორც მსუბუქი, საშუალო-მძიმე და მხედველობისთვის სახიფათო (ან ძალიან მძიმე). აქტიურობისა და სიმძიმის კრიტერიუმების შეფასება მოცემულია ცხრილში 2 და არ შეცვლილა 2008 წლის შემდეგ [1, 2].

რეკომენდაცია 2. რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის აქტიურობისა და სიმძიმის ხარისხის შეფასება სტანდარტიზებული კრიტერიუმების გამოყენებით და გრეივისის ორბიტოპათიის კლასიფიცირდება შემდეგნაირად: აქტიური, ან არააქტიური და მსუბუქი, საშუალო-მძიმე, ან მხედველობისთვის სახიფათო ფორმა, როგორც ეს მოცემულია ცხრილში 2. 1, 0000

ცხრილი 2. გრეივისის ორბიტოპათიის აქტიურობისა და სიმძიმის შეფასება

GO-ის აქტიურობის შეფასება CAS-ის მიხედვით

- 1 სპონტანური რეტრობულბარული ტკივილი
- 2 ტკივილი მზერის ზევით, ან ქვევით მიმართვის დროს
- 3 ქუთუთოების სიწითლე
- 4 კონიუნქტივის სიწითლე

5 საცრემლე კორმის, ან ნამგლისებრი ნაოჭის შემუშება

6 ქუთუთოების შემუშება

7 კონიუნქტივის შემუშება (ქემოზი)

* არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათია = CAS <3

** აქტიური გრეივსის ორბიტოპათია = CAS ≥3

GO-ის სიმძიმის შეფასება NOSPECS-ის მიხედვით

ნიშნებისა და სიმპტომების არარსებობა

მხოლოდ ნიშნები, სიმპტომების გარეშე: თვალის ნაპრალი (მანძილი ქუთუთოების კიდეებს შორის მმ-ში, როცა პაციენტი ზის თავისუფლად, იყურება საწყის პოზიციაში და მზერა ფიქსირებულია შორეულ წერტილზე)

რბილი ქსოვილების დაზიანება: თვალის შემუშება/სიწითლე

პროფტოზი: ეგზოფთალმი (მმ-ში: თითოეულ პაციენტთან ერთი და იმავე მეთოდის გამოყენება (პერტელის ეგზოფთალმომეტრი, ან სახაზავი))

თვალის მამოძრავებელი კუნთების დაზიანება: კუნთების მოძრაობის მოცულობა, სუბიექტურად შეფასებული დიპლოპიის ხარისხი: გარდამავალი (დიპლოპია დადლილობისას, ან გაღვიძებისას), არამუდმივი (დიპლოპია მაქსიმალური განზიდვისას) და მუდმივი (დიპლოპია საწყის და საკითხავ პოზიციებში)

რქოვანას დაზიანება: კერატოპათიის არარსებობა/წერტილოვანი კერატოპათია, წყლული

მხედველობის დაკარგვა (მხედველობის ნერვის დაზიანების გამო): კორეგირებული მხედველობის სიმახვილე, ფერადი მხედველობა, მხედველობის ნერვის დისკი, აფერენტული პუპილარული (გუგის) დეფექტი, მხედველობის ველი (მხედველობის ნერვის კომპრესიაზე ეჭვის შემთხვევაში)

GO-ის სიმძიმის შეფასება EUGOGO-ის მიხედვით

* მსუბუქი ფორმა

გრეივსის ორბიტოპათიის გამოვლინებების მხოლოდ მცირე გავლენა ცხოვრების ხარისხზე არ არის საკმარისი საფუძველი იმუნოსუპრესიული, ან ქირურგიული მკურნალობისთვის. როგორც წესი, ჩამოთვლილთაგან აღინიშნება ერთი ან მეტი ნიშანი: ქუთუთოს მსუბუქი რეტრაქცია (<2 მმ), რბილი ქსოვილების მსუბუქი დაზიანება, ეგზოფთალმი, რომელიც არის არაუმეტეს 3 მმ-ით მეტი რასისა და სქესის მიხედვით დადგენილ ზედა ზღვრულ მაჩვენებელზე, დიპლოპიის არარსებობა/გარდამავალი დიპლოპია და დაზიანებული რქოვანის აღდგენა ლუბრიკანტებით მკურნალობის საპასუხოდ.

* საშუალო-მძიმე ფორმა

მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათიის არარსებობის შემთხვევაში, გრეივსის ორბიტოპათიის გამო თვალის დაზიანების მნიშვნელოვანი გავლენა ცხოვრების ხარისხზე საკმარისი საფუძველია იმუნოსუპრესიული (აქტიური ფაზის შემთხვევაში), ან ქირურგიული (არააქტიური ფაზის შემთხვევაში) მკურნალობის ჩატარებისთვის. როგორც წესი, ჩამოთვლილთაგან აღინიშნება ერთი, ან მეტი ნიშანი: ქუთუთოს რეტრაქცია ≥2 მმ-ით, რბილი ქსოვილების საშუალო, ან მძიმე დაზიანება, ან ეგზოფთალმი რომელიც არის ≥3 მმ-ით რასისა და

სქესის მიხედვით დადგენილ ზედა ზღვრულ მაჩვენებელზე, არამუდმივი, ან მუდმივი დიპლოპია.

* მხედველობისთვის სახიფათო (ძალიან მძიმე) ფორმა

პაციენტები დისტორიოდული ოპტიკური ნეიროპათიით და/ან რქოვანას მთლიანობის დარღვევით

CAS – კლინიკური აქტიურობის ქულა; NOSPECS – გრეივსის დაავადების თვალისმხრივი ცვლილებების კლასიფიკაცია: კლასი 0 – ნიშნებისა და სიმპტომების არარსებობა; კლასი 1 – მხოლოდ ნიშნები, სიმპტომების გარეშე; კლასი 2 – რბილი ქსოვილების დაზიანება; კლასი 3 – პროფტოზი; კლასი 4 – თვალის მამოძრავებელი კუნთების დაზიანება; კლასი 5 – რქოვანას დაზიანება; კლასი 6 – მხედველობის დაკარგვა/ოპტიკური ნერვის დაზიანება; EUGOGO – ევროპის გრეივსის ორბიტოპათიის ჯგუფი; GO – გრეივსის ორბიტოპათია.

12. უნდა მიმართოს თუ არა გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე ყველა პაციენტმა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით გამოწვეული თვალის დაავადებების სპეციალიზებულ კლინიკურ ცენტრებს?

დღეისთვის, გასულ წლებთან შედარებით, ახლად დიაგნოსტირებული გრეივსის ჰიპერთიროზით პაციენტებში გრეივსის ორბიტოპათია ნაკლებად ხშირი და შედარებით მსუბუქი მიმდინარეობისაა [7] და იშვიათად პროგრესირებს უფრო მძიმე ფორმებად [14]. აგრეთვე, პაციენტებს, რომლებმაც მიმართეს სპეციალიზებულ რეფერალურ ცენტრებს, აქვთ ნაკლებად მძიმე და, უფრო ხშირად, არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათია, ვიდრე წარსულში აღინიშნებოდა [8]. აღნიშნული ტენდენცია, შესაძლოა, ასახავდეს იმ ფაქტს, რომ ენდოკრინოლოგებისა და ოფთალმოლოგების მიერ ხდება გრეივსის ორბიტოპათიის ადრეული დიაგნოსტიკა და გრეივსის დაავადების უფრო ეფექტური მართვა, რაც ხაზს უსვამს ასეთი პაციენტების ადრეულ კლინიკურ მოვლაში სპეციალიზებული ცენტრების როლს. მიმართვის ფორმები განსხვავდება ქვეყნებისა და ჯანდაცვის სისტემების მიხედვით და ამ პროგრესს ხელს შეუწყობს ეროვნული ორგანოების მიერ დახმარების გზების შემდგომი განსაზღვრა [15]. მეორე მხრივ, კვლავ რჩებიან პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ გრეივსის ორბიტოპათიის ანთების ნიშნების რეციდივები და გართულებები გრეივსის ორბიტოპათიის კლინიკური გამოვლინებისა და მანიფესტაციის არაადეკვატური შეფასებისა და მკურნალობის არასწორი სტრატეგიების გამო [16]. გაერთიანებული სამეფოს ფართომასშტაბიანი საერთო ეროვნული გამოკითხვით, გამოკითხულთა მხოლოდ 56% იყო კმაყოფილი გრეივსის ორბიტოპათიის მკურნალობის შედეგებით; თუმცა, ისინი, ვინც მიმართა გრეივსის ორბიტოპათიის ცენტრის სპეციალისტებს, იყვნენ უფრო კმაყოფილები, იმ პაციენტებთან შედარებით, ვისაც არ მიუმართავს სპეციალიზებული ცენტრებისთვის (67% vs. 52%, $p < 0.05$) [17].

რეკომენდაცია 3. რეკომენდებულია პირველადი ჯანდაცვის რგოლისა და ზოგადი პრაქტიკის ექიმების, თერაპევტებისა და სპეციალისტების მიერ გრეივის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტების გადამისამართება კომბინირებულ თირეოიდულ-თვალის კლინიკებში, ან სპეციალიზებულ ცენტრებში, სადაც არის შესაბამისი ენდოკრინოლოგიური და ოფთალმოლოგიური გამოცდილება. ეს არ ეხება გრეივის ორბიტოპათიის ძალიან მსუბუქ ფორმებს, რომელთა გაუმჯობესებაც შესაძლებელია თირეოიდული სტატუსის ნორმალიზებითა და ლუბრიკანტების ლოკალურად გამოყენებით. 1, 000

13. როგორ უნდა მოხდეს გრეივის ორბიტოპათიის განვითარების ან პროგრესირების რისკის ფაქტორების მართვა?

თამბაქოს მწველობა

კარგად არის ცნობილი თამბაქოს მოხმარებასა და გრეივის ორბიტოპათიას შორის ასოციაცია [18], რაც გულისხმობს შემდეგ დაკვირვებებს: (ა) მწველებს აქვთ უფრო მძიმე

ცხრილი 3. გრეივის ორბიტოპათიაზე მწველობის უარყოფითი გავლენის მხარდამჭერი მტკიცებულება

დასკვნები	კვლევის ტიპი	გამოყენებული ლიტერატურა
მწველების მაღალი პრევალენტობა გრეივის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებში, ორბიტოპათიის არმქონე პაციენტებთან შედარებით	ობსერვაციული კვლევა	19, 20
მწველებს აქვთ გრეივის ორბიტოპათიის უფრო მძიმე ფორმების განვითარებისკენ მიდრეკილება	თანმიმდევრული შემთხვევა-კონტროლირებული კვლევა	20
რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდგომ, მწველებს აქვთ გრეივის ორბიტოპათიის პროგრესირების, ან მისი de novo განვითარების უფრო მაღალი ალბათობა	რანდომიზებული კლინიკური კვლევა	21, 22
მწველობა იწვევს გრეივის ორბიტოპათიის იმუნოსუპრესიული თერაპიის გამოსავლის გადგენას, ან გაუარესებას	რანდომიზებული კლინიკური კვლევა	23
	პროსპექტული კვლევა	24
მწველობის შეწყვეტამ, შესაძლოა, შეამციროს ეგზოფთალმიისა და დიპლოპიის განვითარების რისკი	რეტროსპექტული კვლევა	25

ფორმის გრეივის ორბიტოპათია, ვიდრე არამწველებს [19, 20]; (ბ) მწველებში უფრო ხშირად ვლინდება გრეივის ორბიტოპათიის პროგრესირება, ან de novo განვითარება რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ [21, 22]; (გ) მწველობა გადაავადებს, ან აუარესებს გრეივის ორბიტოპათიის იმუნოსუპრესიული მკურნალობის გამოსავალს [23, 24]; (დ) რეტროსპექტული კვლევის მიხედვით, მწველობის შეწყვეტა ასოცირებულია გრეივის ორბიტოპათიის უკეთეს გამოსავალთან (ცხრილი 3) [25]. შესაბამისად, გრეივის ჰიპერთირეოზის მქონე ყველა პაციენტი, გრეივის ორბიტოპათიის არსებობისგან

დამოუკიდებლად, გაფრთხილებული უნდა იყოს მწვეულობის შეწყვეტის შესახებ.

რეკომენდაცია 4. რეკომენდებულია, ექიმებმა დაჟინებით მოუწოდონ გრეივსის დაავადების მქონე ყველა პაციენტს, გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობისგან დამოუკიდებლად, შეწყვიტონ თამბაქოს მოხმარება. საჭიროების შემთხვევაში, შესაძლებელია ეს მოხდეს მწვეულობის შეწყვეტის პროგრამის, ან კლინიკის დახმარებით. 1, 0000

ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია და მისი მკურნალობა

გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობისას უმთავრესია ეუთირეოზის მიღწევა და შენარჩუნება, რადგან როგორც ჰიპერ-, ისე ჰიპოთირეოზი უარყოფით გავლენას ახდენს გრეივსის ორბიტოპათიაზე (ცხრილი 4) [26, 27]. ანტითირეოიდული მედიკამენტები და თირეოიდექტომია per se გავლენას არ ახდენს გრეივსის ორბიტოპათიის ბუნებრივ

ცხრილი 4. გრეივსის ორბიტოპათიაზე ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის უარყოფითი გავლენის მხარდამჭერი მტკიცებულება

დასკვნები	კვლევის ტიპი	გამოყენებული ლიტერატურა
ანტითირეოიდული მედიკამენტებით ეუთირეოზის აღდგენა ასოცირებულია გრეივსის ორბიტოპათიის გაუმჯობესებასთან	პროსპექტული კვლევა	27
გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარება შეიძლება ასოცირებული იყოს არაკორეგირებულ ჰიპოთირეოზთან	რეტროსპექტული კვლევა	26
	პროსპექტული კვლევა	37
რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ ჰიპოთირეოზის დაგვიანებული კორექცია ასოცირებულია გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარების გაზრდილ რისკთან	რეტროსპექტული კვლევა	36

მიმდინარეობაზე (ცხრილი 5) [21, 28]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა მოიცავს გრეივსის ორბიტოპათიის გამწვავების, ან de novo განვითარების მცირე, მაგრამ დადასტურებულ რისკს [21, 29, 30], განსაკუთრებით მწვეულობის, მძიმე ჰიპერთირეოზისა (ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების თავისუფალი ფრაქციებისა და/ან anti-TSH-R-ის მაღალი დონე) [22, 30] და ახლად განვითარებული ჰიპერთირეოზის დროს (ცხრილი 5) [31]. რისკის მქონე პაციენტებში

აღნიშნული დამაზიანებელი ეფექტის თავიდან აცილება, თითქმის ყოველთვის, შესაძლებელია რადიოაქტიური იოდით თერაპიის პარალელურად ორალური პრედნიზონით პროფილაქტიკით. თავდაპირველი სქემის მიხედვით, საწყისი დღიური დოზა იყო პრედნიზონი 0,3-0,5 მგ/კგ, ხოლო მკურნალობის ხანგრძლივობა – 3 თვე [21].

შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ 6-კვირიანი კურსი დაბალი დოზებით (საწყისი დღიური დოზა პრედნიზონი 0,2 მგ/კგ) იყო თანაბრად ეფექტური (ცხრილი 5) [32–34]. თუმცა, იაპონიაში ჩატარებულმა უახლესმა რანდომიზებულმა პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ორალური პრედნიზონის დაბალი დოზის სქემა ყოველთვის საკმარისი არ არის [35]. რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ, საჭიროა სიფრთხილე, რათა მოხდეს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის პროგნოზირება და პრევენცია; დისტირეოზის განვითარების შემთხვევაში, საჭიროა მისი დაუყოვნებელი კორექცია (ცხრილი 4) [36, 37]. ჰიპერთირეოზის ეფექტური მკურნალობის მეთოდებია: ანტითირეოიდული მედიკამენტები, თირეოიდექტომია და რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა (ჩვენების შემთხვევაში სტეროიდებით პროფილაქტიკით); გრეივსის ორბიტოპათიაზე მათი გავლენა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან. ამ მეთოდებს შორის არჩევანი დამოკიდებულია პაციენტის ინდივიდუალურ მდგომარეობასა და სურვილზე [38].

რეკომენდაცია 5. რეკომენდებულია ეუთირეოზის დაუყოვნებლივ აღდგენა და შენარჩუნება გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე ყველა პაციენტში. 1, 0000

რეკომენდაცია 6. რეკომენდებულია, პაციენტებს, გრეივსის ორბიტოპათიის პროგრესირების, ან de novo განვითარების მაღალი რისკით, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე ჩაუტარდეთ ორალური პრედნიზონით პროფილაქტიკა. საწყისი დღიური დოზა შეადგენს პრედნიზონს 0,3-0,5 მგ/კგ. დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში შესაძლებელია პრედნიზონის უფრო მცირე დოზით გამოიყენება. არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათიით დაავადებულ პაციენტებში შეიძლება ჩატარდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპია, სტეროიდებით პროფილაქტიკის გარეშე, თუ მოხდება ჰიპოთირეოზის

ცხრილი 5. გრეივსის ჰიპერთირეოზის მკურნალობის მეთოდების ეფექტები გრეივსის ორბიტოპათიაზე

დასკვნები	კვლევის ტიპი	გამოყენებული ლიტერატურა
ანტითირეოიდული მედიკამენტების მიერ გრეივსის ორბიტოპათიის ბუნებრივი მიმდინარეობის მოდიფიკაციის არარსებობა (ჰიპერთირეოზის კორექციით განპირობებული შესაძლო არაპირდაპირი ეფექტი)	შემთხვევა-კონტროლირებული პროსპექტული კვლევა	28
რისკის ჯგუფის პაციენტებში (უკვე არსებული გრეივსის ორბიტოპათია, მწველობა, ახლად განვითარებული გრეივსის ორბიტოპათია) რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ გრეივსის ორბიტოპათიის გამოვლენის/პროგრესირების რისკი	რანდომიზებული კლინიკური კვლევა რანდომიზებული კლინიკური კვლევა მეტა-ანალიზი რეტროსპექტული კვლევა	21 30 29 31
რისკის ჯგუფის პაციენტებში, რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ, გრეივსის ორბიტოპათიის გამოვლენის/პროგრესირების პრევენცია, ჩვეულებრივ, ხდება ორალური პრედნიზონის დამატებით (სტეროიდებით პროფილაქტიკა)	რანდომიზებული კლინიკური კვლევა რეტროსპექტული კვლევა მეტა-ანალიზი	21 32 33

თავიდან აცილება და, ასევე, არ იქნება წარმოდგენილი გრეივსის ორბიტოპათიის პროგრესირების სხვა რისკის ფაქტორები, განსაკუთრებით ისეთი, როგორიცაა მწველობა. 1, 0000

გრეივსის ორბიტოპათიის დროს ადგილობრივი მკურნალობის გამოყენების რაციონალურობა

გრეივსის ჰიპერთირეოზის დროს თვალის ანთებითი დაავადებები და მშრალი თვალი ხშირად გვხვდება გრეივსის ორბიტოპათიის აშკარა ფორმის გამოვლენამდე [39-43]. გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, მშრალი თვალის პოტენციური გამომწვევები შესაძლოა იყოს: თვალის ნაპრალის გაფართოება,

ეგზოფთალმი, ხამხამის სიხშირის შემცირება, თვალის კაკლის ზემოდან ქვემოთ მოძრაობისას ზედა ქუთუთოს ჩამორჩენა, ლაგოფთალმი, ელევაციის შეზღუდვა, ბელის ფენომენი. 17 პაციენტის კლინიკური შემთხვევის პროსპექტული კვლევის შედეგად გამოვლინდა [44], რომ თვალის ზედაპირის დაზიანება, ძირითადად, დაკავშირებულია თვალის ნაპრალის გაფართოებასთან. ამ დროს იზრდება თვალის ზედაპირიდან ცრემლის აორთქლება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ცრემლის აპკის ოსმოლარობის გაზრდას, მშრალი კერატოკონიუნქტივიტის მსგავსად. ბენგალის ვარდისფერით და ლისამინის

მწვანით შეღებვისას გამოვლინდა მშრალი ეპითელური უჯრედების არსებობა გრეივსის ორბიტოპათიის როგორც ადრეულ, ისე მოგვიანებით სტადიებზე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. გარდა ამისა, ნანახი იყო ცრემლის აპკის გახლეჩვის დროის (დრო თვალის ბოლო დახამხამებიდან შეღებილი საცრემლე აპკის გახლეჩამდე, რედ. შენიშვნა) მნიშვნელოვანი შემცირება, თუმცა, მხოლოდ გრეივსის ორბიტოპათიის მოგვიანებით პერიოდში [45].

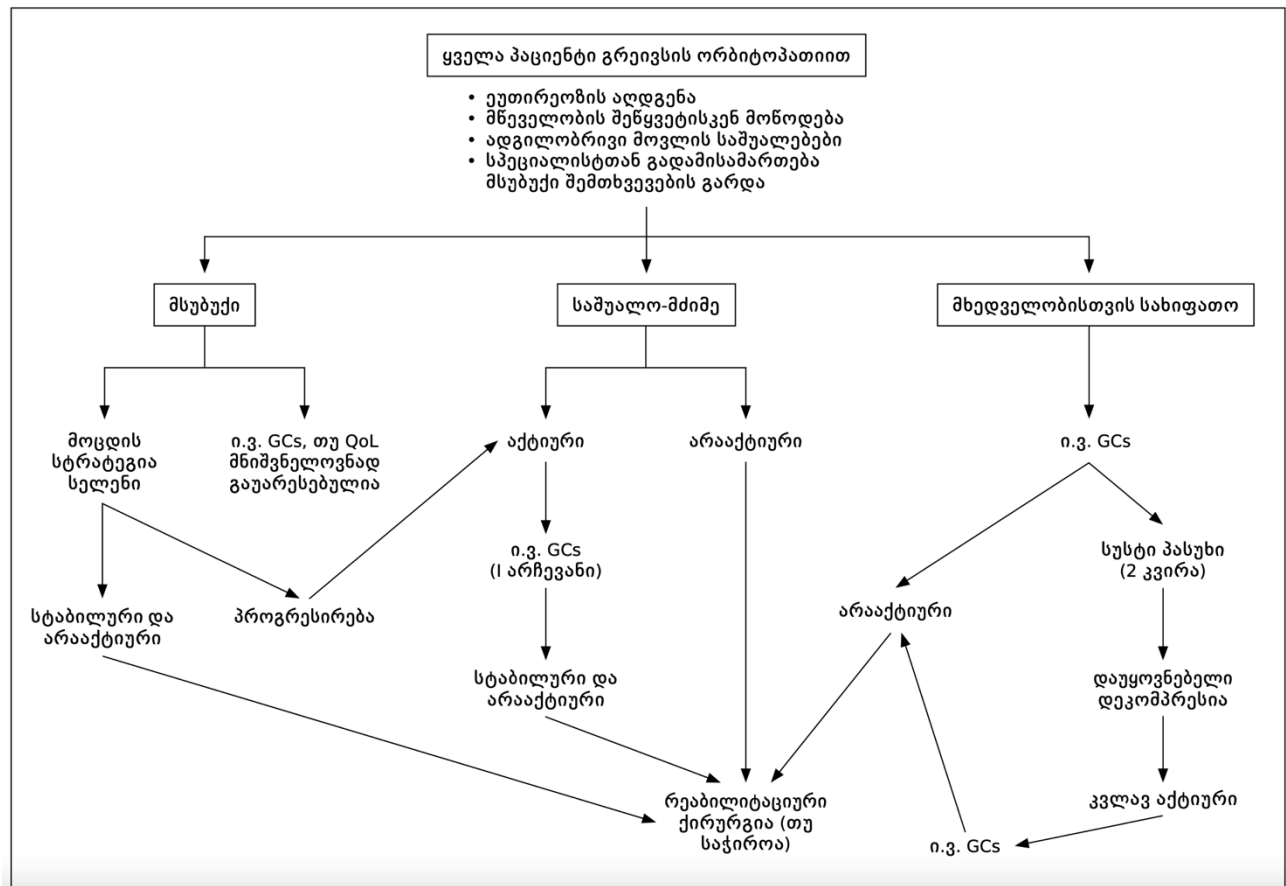
აქტიური გრეივსის ორბიტოპათიის სპეციფიკური შესწავლისას დადგინდა, რომ თვალის ზედაპირის დაზიანება მნიშვნელოვან კორელაციაშია ცრემლის გამოყოფის შემცირებასთან. ფიზიოლოგიურად, საცრემლე ჯირკვლებზე ექსპრესირებულია TSH-ის რეცეპტორები, რომელსაც, აქტიური გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, შეიძლება დაუკავშირდეს anti-TSH-R-ის აუტოანტისხეულები და განაპირობოს საცრემლე ჯირკვლის დაზიანება [46]. აღნიშნული წარმოადგენს საცრემლე ჯირკვლის იმუნური რეაქციით გამოწვეულ დისფუნქციას, რომელიც დასაწყისში ხასიათდება ანთებით, რასაც მოსდევს ჯირკვლის ფიბროზი და ფუნქციის სრული მოშლა. ხანგრძლივად მიმდინარე დაავადების დროს, ზემოაღნიშნული გამოვლინდება მეორეული შოგრენის სინდრომით [46-50]. ცრემლის პროტეინების შესწავლამ გამოავლინა ცრემლის სითხეში ანთებითი ცილების რაოდენობის მატება, ხოლო დამცველობითი ცილების შემცირება, გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, რაც მნიშვნელოვნად განსხვავებული იყო მშრალი თვალის მქონე პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფებისგან [51]. გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, მშრალი თვალის განვითარების მთავარი კომპონენტია ცრემლის მომატებული ოსმოლარობა, რაც იწვევს თვალის ზედაპირის სიმპტომურ დაავადებებს და მნიშვნელოვნად აისახება ცხოვრების ხარისხზე [52, 53].

ნებისმიერი ტიპის მშრალი თვალისთვის, გაღიზიანების შესამცირებლად, საბაზისო მკურნალობას წარმოადგენს უკონსერვანტო ხელოვნური ცრემლი, ხანგრძლივი რეტენციის დროით, მაგ. ნატრიუმის ჰიალურონატი. აღნიშნული წვეთები გამოყენებული უნდა იყოს დღის განმავლობაში რამდენჯერმე, საჭიროების მიხედვით, თვალის ზედაპირის დაცვისა და დაავადების ადრეულ ეტაპზე სიმპტომების კონტროლის მიზნით [54]. ოსმოპროტექციული საშუალებებით შესაძლებელია ეპითელიუმის დამატებითი დაცვა და სიმპტომური კონტროლი, განსაკუთრებით, მომატებული ოსმოლარობის დროს [55, 56].

რეკომენდაცია 7. რეკომენდებულია გრეივსის ორბიტოპათიით დაავადებული ყველა პაციენტის შემოწმება თვალის ზედაპირის დაავადებების არსებობაზე და ინტენსიური თერაპია ოსმოპროტექციული თვისებების მქონე უკონსერვანტო ხელოვნური ცრემლით

დაავადების მთელი მიმდინარეობის მანძილზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც რეკომენდაციებს უფრო მეტ დაცვას, რაც შეიძლება უზრუნველყოს გელმა, ან მალამომ, განსაკუთრებით, ღამის საათებში. 1, 000

სურათი 1. გრეივსის ორბიტოპათიის მართვა. აქტიურობისა და სიმძიმის განსაზღვრებისთვის იხილეთ ტექსტი და ცხრილი 2, ადგილობრივი მოვლის საშუალებების განსაზღვრებისთვის იხილეთ ტექსტი. GO - გრეივსის ორბიტოპათია; DON - დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათია; GCs - გლუკოკორტიკოიდები; QoL - ცხოვრების ხარისხი.



14. როგორ უნდა იმართოს გრეივსის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმა?

მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტთა უმრავლესობისთვის საკმარისია აქტიური მეთვალყურეობა (სურათი 1) [1, 2]. საჭიროა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის კონტროლი, მოწევისგან თავის შეკავება, ადგილობრივი საშუალებების (ხელოვნური ცრემლი, ან მალამოები) გამოყენება. ზოგჯერ, მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცხოვრების ხარისხზე: აღნიშნული შემთხვევები (თერაპიული მიდგომის თვალსაზრისით, რედ. შენიშვნა) შეიძლება განხილული იყოს როგორც საშუალო-მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია და

პაციენტს შეეთავაზოს იმუნოსუპრესიული თერაპია, ან რეაბილიტაციური ქირურგია (იხ. მომდევნო 2 სექცია) [1, 2].

სელენი ჩართულია სელენოციტინის სახით ზოგიერთ სელენოპროტეინში, რომელსაც მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ქსოვილების ჟანგვა-აღდგენითი მდგომარეობების შენარჩუნებაში [57, 58]. In vivo და in vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების გაზრდილი წარმოქმნა შესაძლოა იყოს გრეივსის ორბიტოპათიის ერთ-ერთი პათოგენური ფაქტორი [59], სელენის დანამატის ეფექტი, მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, შესწავლილი იყო ფართო მულტიცენტრულ რანდომიზებულ ორმაგად ბრმა პლაცებო-კონტროლირებულ კვლევებში [60]. პაციენტები შეირჩნენ რანდომულად, 6 თვის განმავლობაში იღებდნენ ნატრიუმის სელენიტს (100 მკგ 2-ჯერ დღეში, რაც შეესაბამება 93,6 მკგ ელემენტარულ სელენს დღეში), ან პლაცებოს. პირველადი გამოსავლები იყო ცხოვრების ხარისხზე გავლენა და საერთო თვალისმხრივი ცვლილებები მე-6 თვეზე. ორივე ფაქტორი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა სელენის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (მხედველობის საერთო გაუმჯობესება: 61% vs 36% პლაცებოს ჯგუფში, $p<0,001$), გაუმჯობესება შენარჩუნდა სელენის შეწყვეტიდან 12 თვის განმავლობაში; ასევე, გრეივსის ორბიტოპათიის უფრო მძიმე ფორმად პროგრესირების შემთხვევები მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო სელენის ჯგუფში (7% vs 26% პლაცებოს ჯგუფში, $p<0,001$) [60]. სელენთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები არ გამოვლენილა. კვლევაში ჩართული პაციენტები იყვნენ ევროპის იმ რეგიონებიდან, სადაც სელენის დეფიციტი ზღვართან ახლოსაა [61]. არ არის ცნობილი, რამდენად სასარგებლო და უსაფრთხოა სელენის დამატება სელენით უზრუნველყოფილ რეგიონებში მცხოვრები მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებისთვის. ხანგრძლივი, არააქტიური, მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის შემთხვევაში არ არსებობს მტკიცებულება სელენის ეფექტურობის შესახებ. აღნიშნულ შემთხვევებში, საჭიროებისამებრ, შეიძლება ჩატარდეს რეაბილიტაციური ქირურგია [1, 2] (სურათი 1).

რეკომენდაცია 8. რეკომენდებულია გრეივსის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმის მკურნალობა ადგილობრივი საშუალებებითა და ზოგადი ღონისძიებებით, რისკის ფაქტორების კონტროლის მიზნით. თუკი დაავადების გავლენა ცხოვრების ხარისხზე გადაწონის რისკებს, მაშინ, შესაძლოა გამართლებული იყოს იმუნოსუპრესიული თერაპია (აქტიური გრეივსის ორბიტოპათიისთვის), ან რეაბილიტაციური ქირურგია (არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათიისთვის). 1, 0000

რეკომენდაცია 9. რეკომენდებულია გრეივსის ორბიტოპათიის ახლად განვითარებული მსუბუქი ფორმის დროს სელენის დანამატების გამოყენება 6 თვის განმავლობაში, რამდენადაც იგი აუმჯობესებს დაავადების მიმდინარეობასა (თვალისმხრივი

გამოვლინებები) და ცხოვრების ხარისხს. ასევე, ახდენს გრეივსის ორბიტოპათიის უფრო მძიმე ფორმად პროგრესირების პრევენციას. 1, 0000

15. როგორ უნდა იმართოს საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია?

პირველი რიგის მკურნალობა

დღესდღეობით, საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის პირველი რიგის მკურნალობას წარმოადგენს მაღალი დოზით სისტემური გლუკოკორტიკოიდები (სურათი 1) [1, 2, 62]. ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების ეფექტურობა დადასტურებულია მცირე მასშტაბიანი რანდომიზებული კლინიკური კვლევით [სასურველი გამოსავალი 6–დან 5 პაციენტში (83%) სტეროიდებით მკურნალობისას vs 9–დან 1 პაციენტში (11%) პლაცებოთი მკურნალობისას] [63]. მკურნალობის უფრო ეფექტური და მისაღები საშუალებაა ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდები, ორალურ გლუკოკორტიკოიდებთან შედარებით (გვერდითი მოვლენების სიხშირე: 39% vs 81%, $p < 0,001$) [1, 2, 64–66]. რამდენიმე რანდომიზებული კლინიკური კვლევის მიხედვით, ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით ნამკურნალებ პაციენტებში დადებითი გამოსავლის სიხშირე იყო დაახლოებით 70–80%, ხოლო ორალური გლუკოკორტიკოიდების შემთხვევაში 50% [62, 64]. შესაბამისად, საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს უპირატესობა ენიჭება გლუკოკორტიკოიდების ინტრავენურ გამოყენებას [65, 66]. ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდები თავიანთ იმუნოსუპრესიულ ეფექტს ახორციელებენ, როგორც არაგენომური (სწრაფი ეფექტი, რამდენიმე წუთში), ისე გენომური (ხანგრძლივი ეფექტი) გზებით [67].

რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით [68], ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების დანიშვნის ყველაზე მიღებული სქემაა 4,5 გ მეთილპრედნიზოლონის განაწილება 12 ყოველკვირეულ ინფუზიად (0,5 გ მეთილპრედნიზოლონის ინფუზია კვირაში ერთხელ 6 კვირა, შემდეგ 0,25 გ მეთილპრედნიზოლონის ინფუზია კვირაში ერთხელ 6 კვირა) [68]. ბოლო პერიოდში ჩატარებულ რანდომიზებულ კვლევაში აღნიშნული სქემა შეადარეს იმავე კუმულაციური დოზის უფრო ხანმოკლე კურსს (0,5 გ მეთილპრედნიზოლონის ყოველდღიური ინფუზია 3 დღე 2 კვირის მანძილზე, ხოლო შემდგომ 0,25 გ მეთილპრედნიზოლონის ყოველდღიური ინფუზია 3 დღე 2 კვირის მანძილზე) [69]. ფართო, მულტიცენტრულ EUGOGO–ის რანდომიზებულ კვლევაში, რომლის დროსაც იკვლევდნენ საშუალო-მძიმე

და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე 159 პაციენტს, დროის ერთი და იმავე პერიოდის განმავლობაში, გამოიყენეს მეთილპრედნიზოლონის სამი სხვადასხვა კუმულაციური დოზა (7,47 გ, 4,98 გ და 2,25 გ) [70]. საგრძნობლად შემცირდა CAS ყველა დოზის შემდეგ, მაგრამ ყველაზე მაღალი დოზის ეფექტურობა, საერთო თვალისმხრივი გაუმჯობესების თვალსაზრისით, გაცილებით აღემატებოდა დანარჩენი დოზების ეფექტურობას (52% vs 35% და 28% შესაბამისად, დანარჩენი ორი დოზის გამოყენებისას) [70]. თუმცა, ყველაზე მაღალი დოზა, ასევე, ასოცირებული იყო გვერდითი მოვლენების უფრო მაღალ სიხშირესთან. ავტორების დასკვნით, უმეტეს შემთხვევაში უმჯობესია 4,5-5 გ კუმულაციური დოზის გამოყენება, ხოლო ყველაზე მაღალი დოზის გამოყენება მიზანშეწონილია შედარებით მძიმე შემთხვევებში [70]. მხედველობისთვის სახიფათო გრეივისის ორბიტოპათიის დროს, როგორც წესი, საჭიროა მაღალი დოზით (0,5-1,0 გ) ინფუზია კვირაში რამდენჯერმე, 2 კვირის მანძილზე მიყვლით [71]. ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების მაღალი ერთჯერადი (>0,5 გ) და/ან კუმულაციური (>8 გ) დოზის გამოყენება ასოცირებულია გვერდითი მოვლენების ორჯერ გაზრდილ სიხშირესთან (56% vs 28%, $p < 0,001$, და 52% vs 33%, $p = 0,034$, შესაბამისად) [72], როგორცაა, კარდიოვასკულარული, ცერებროვასკულარული და ღვიძლისმიერი ტოქსიკურობა [62, 64]. გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე 1045 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული 14 კვლევის ბოლო მიმოხილვით დადგინდა, რომ ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობისას ავადობა და სიკვდილობა იყო 6,5% და 0,6%, შესაბამისად [62]. უსაფრთხოების მონაცემების მიხედვით, ერთჯერადი დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 0,75 გ-ს [73], ხოლო კუმულაციური დოზა ნაკლები უნდა იყოს 8,0 გ-ზე და ყოველდღიური ინფუზია თავიდან უნდა იყოს აცილებული [62]. გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის დაწყებამდე მიზანშეწონილია ღვიძლის ფერმენტების, ვირუსული ჰეპატიტის მარკერების, უზმოდ გლუკოზის დონისა და ღვიძლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა [62, 65, 73]. მკურნალობის უკუჩვენებებს მიეკუთვნება: ახლო წარსულში გადატანილი ვირუსული ჰეპატიტი, ღვიძლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევა, გულ-სისხლძარღვთა მძიმე დაავადება, არაკონტროლირებული ჰიპერტენზია, ფსიქიატრიული აშლილობები და არასათანადოდ კონტროლირებული დიაბეტი [62, 69]. მკურნალობის პერიოდში, უმჯობესია ყოველთვიურად გაკონტროლდეს ღვიძლის ფერმენტები, გლუკოზის დონე და არტერიული წნევა. პეპტიური წყლულის პრევენციისთვის რეკომენდებულია პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების გამოყენება, ასევე, შესაძლოა საჭირო გახდეს ძვლოვანი ქსოვილის დაცვა, განსაკუთრებით, ოსტეოპოროზის მრავალი რისკის ფაქტორის მქონე პაციენტებში.

რეკომენდაცია 10. რეკომენდებულია მაღალი დოზით ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდები, როგორც პირველი რიგის თერაპია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს. ინტრავენურად გლუკოკორტიკოიდებით თერაპია უნდა ჩატარდეს შესაბამისი გამოცდილების მქონე ცენტრებში, სადაც შესაძლებელია მკურნალობით გამოწვეული პოტენციური სერიოზული გვერდითი ეფექტების უსაფრთხო მართვა. 1, 0000

რეკომენდაცია 11. რეკომენდებულია, ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების კუმულაციურმა დოზამ არ გადააჭარბოს 8,0 გრამს. ასევე, რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებს, რომელთაც უახლოეს წარსულში აღმოაჩნდათ ვირუსული ჰეპატიტები, ღვიძლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევა, მძიმე კარდიოვასკულარული ავადობა, ან ფსიქიატრიული დაავადებები, არ ჩაუტარდეთ ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით თერაპია. შაქრიანი დიაბეტი და ჰიპერტენზია უნდა იყოს კარგად გაკონტროლებული გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიის დაწყებამდე. 1, 0000

რეკომენდაცია 12. რეკომენდებულია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს მეთილპრედნიზოლონის საშუალო დოზების სქემის გამოყენება, მაგ., საწყისი დოზა 0,5 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 0,25 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში (4,5 გ კუმულაციური დოზა); მაღალი დოზების რეჟიმი, მაგ., საწყისი დოზა 0,75 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 0,5 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში (7,5 გ კუმულაციური დოზა), უნდა გამოვიყენოთ მხოლოდ საშუალო-მძიმე სპექტრის ყველაზე ცუდ შემთხვევებში. 1, 0000

რა არის გლუკოკორტიკოიდების შეწყვეტის ჩვენებები?

ზოგიერთ პაციენტში ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიაზე სწრაფად ხდება დადებითი საპასუხო რეაქციის განვითარება, ზოგიერთ შემთხვევაში კი – მეტი დროა საჭირო. პრაქტიკული გამოცდილება გვიჩვენებს, რომ თერაპიაზე ადრეული პასუხი (2 კვირის ფარგლებში) შეიძლება იყოს გლუკოკორტიკოიდების ხანგრძლივი ეფექტურობის პრედიქტორი. ბოლო მტკიცებულებებით ჩანს, რომ პაციენტისთვის გლუკოკორტიკოიდებით პულს-თერაპია არ უნდა გაგრძელდეს 12 კვირაზე მეტი ხნით და მეთილპრედნიზოლონის კუმულაციური დოზა არ უნდა აჭარბებდეს 8 გრამს (რეკომენდაციები 11 და 12), შესაბამისად, დადგენილია ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზის უსაფრთხოების ფარგლები. თუმცა, გლუკოკორტიკოიდების გვერდითი მოვლენები განსხვავებულია თითოეულ პაციენტში [73] და, ხშირად, რეკომენდებული რეჟიმების ფარგლებშიც ვლინდება. ექიმებისთვის,

რომლებიც უშუალოდ მეთვალყურეობენ გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობას, მნიშვნელოვანი ამოცანაა სარგებელსა და ზიანს შორის ბალანსის დაცვა, რომელიც, შესაძლოა, მკურნალობის კურსის განმავლობაში შეიცვალოს. როდესაც ზიანი გადაწონის სარგებელს, არჩევანი უნდა გაკეთდეს მკურნალობის შეწყვეტასა და მკურნალობის ალტერნატიულ ვარიანტს შორის.

რეკომენდაცია 13. შემოთავაზებულია, რომ კლინიკისტებმა აკონტროლონ მკურნალობაზე პასუხი და გვერდითი ეფექტები გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიაზე მყოფ თითოეულ პაციენტთან. როდესაც გვერდითი ეფექტები გადაწონის სარგებელს, კლინიკისტებმა უნდა განიხილონ გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიის შეწყვეტა და მკურნალობის გაგრძელება სხვა მეთოდით, ან აქტიური მეთვალყურეობა. 2, 000

მეორე რიგის მკურნალობა

მიუხედავად იმისა, რომ საშუალო–მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდები არის პირველი რიგის და, უმეტეს შემთხვევაში, მკურნალობის ეფექტური მეთოდი, არც თუ ისე იშვიათია ნაწილობრივი, ან შეუსაბამო შედეგები, ან რეციდივი [70]. ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის დროს ძირითად გამოწვევას წარმოადგენს წარუმატებელი შემთხვევების მართვა [74], რადგან ამგვარ კლინიკურ სიტუაციაში ალტერნატიული მკურნალობის მეთოდების ეფექტურობის შესახებ მტკიცებულება მწირია. ეს მდგომარეობა უფრო რთულდება, თუ პაციენტს არ სურს გლუკოკორტიკოიდების მიღების განახლება, ან უკვე აქვს სტეროიდებით თერაპიის შემაწუხებელი გვერდითი ეფექტების გამოცდილება.

თუ გრეივისის ორბიტოპათია კვლავ აქტიური ფორმისაა (პირველი რიგის თერაპიის შემდეგ, რედ. შენიშვნა), შეიძლება დაიგეგმოს მკურნალობის რამდენიმე ვარიანტი:

ა) შესაძლებელია, ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების მეორე კურსის ჩატარება თუ პაციენტი კარგად იტანს მას და მეთილპრედინიზოლონის კუმულაციური დოზა არ აღემატება 8 გრამს (ცხრილი 2) [1, 2, 70, 72];

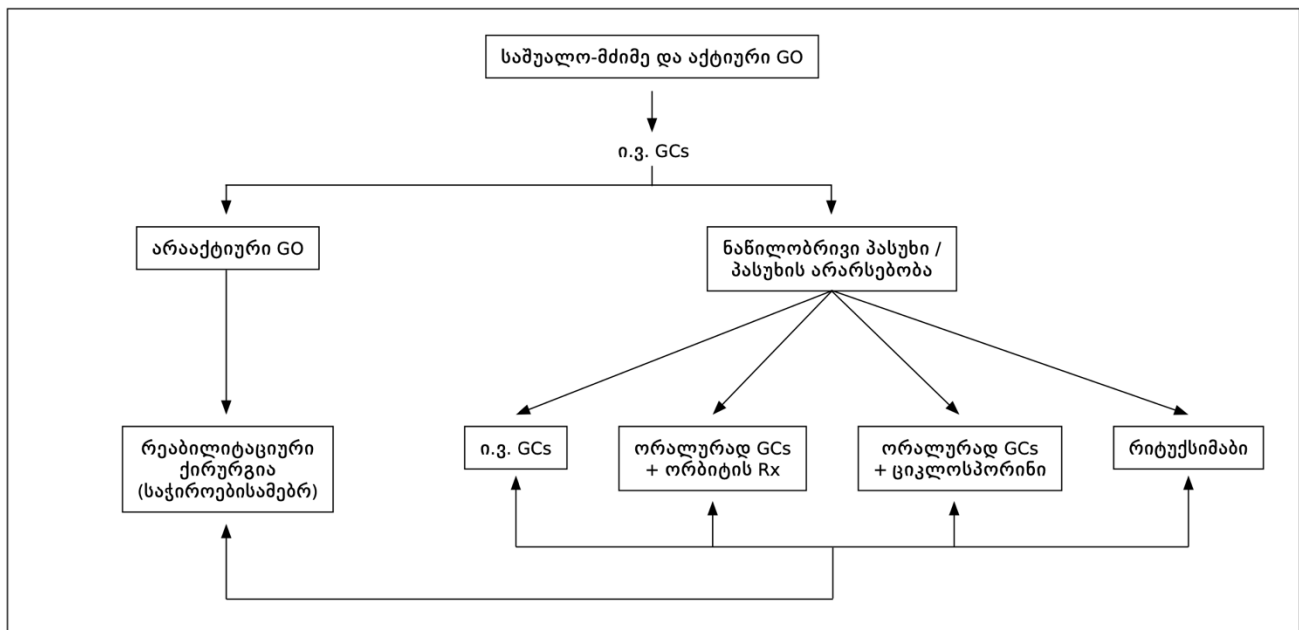
ბ) რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში, ორბიტის რადიოთერაპიამ აჩვენა უფრო მეტი ეფექტურობა დიპლოპიისა და თვალის მოძრობის მოცულობის გაუმჯობესების მხრივ სიმულაციურ (პლაცებო) დასხივებასთან შედარებით [75, 76]. ერთი რანდომიზებული კვლევით, მისი ეფექტურობა კითხვის ნიშნის ქვეშ დადგა [77]. სხვა რანდომიზებული კლინიკური კვლევით, ორბიტის სხივურმა თერაპიამ აჩვენა ისეთივე ეფექტურობა, როგორიც ორალურმა გლუკოკორტიკოიდებმა [78]. რანდომიზებული კლინიკური კვლევებით, ორბიტის სხივური თერაპია სინერგიულად ზრდის ორალური გლუკოკორტიკოიდების ეფექტურობას [79, 80]. ასევე, ორბიტის რადიოთერაპია

შესაძლოა აძლიერებდეს ინტრავენური გლიუკოკორტიკოიდების ეფექტს, თუმცა, დღეისათვის, აღნიშნული საკითხის შესახებ მტიკებულება არასაკმარისია [81]. ძირითადად, გამოიყენება კუმულაციური დოზა 20 გრეი თითოეულ ორბიტაზე, რომელიც განაწილებულია 2 კვირის მანძილზე 10 დღიურ დოზად. თუმცა, თანაბარი ეფექტურობა და უკეთესი ამტანობა აჩვენა ალტერნატიულმა რეჟიმმა – 1 გრეი კვირაში ერთხელ 20 კვირის განმავლობაში [82, 83]. შესაძლოა გამოვლინდეს დასხივებით გამოწვეული თვალისმხრივი სიმპტომების მსუბუქი და გარდამავალი ხასიათის გამწვავება, რისი მართვაც შესაძლებელია დაბალი დოზებით ორალური გლუკოკორტიკოიდების მიღებით [81]. შორეული უსაფრთხოების შესახებ მონაცემები დამაიმედებელია [84-86];

გ) ორი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევის მიხედვით, საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, ციკლოსპორინის კომბინაცია ორალურ გლუკოკორტიკოიდებთან იყო უფრო ეფექტური, ვიდრე თითოეულით ცალ-ცალკე მკურნალობა [87, 88]. ერთ კვლევაში, პაციენტების ერთ ჯგუფს მკურნალობდნენ მხოლოდ ორალური პრედნიზონით (საწყისი დღიური დოზა 100 მგ), დოზის თანდათანობითი შემცირებით 3 თვის განმავლობაში, ხოლო მეორე ჯგუფს აღნიშნულ თერაპიასთან ერთად ეძლეოდა ციკლოსპორინი (საწყისი დოზა 5 მგ/კგ სხეულის მასაზე); ამ უკანასკნელის მიღება გრძელდებოდა 12 თვე [87]. კომბინირებული მკურნალობა ასოცირებული იყო უკეთეს თვალისმხრივ გამოსავალთან და გრეივსის ორბიტოპათიის რეციდივის დაბალ სიხშირესთან [87]. მეორე კვლევაში, პაციენტებში, სადაც პრედნიზონით (საწყისი დღიური დოზა 60 მგ), ან ციკლოსპორინით (საწყისი დღიური დოზა 7,5 მგ/კგ) მონოთერაპიისას ვერ იქნა მიღწეული სასურველი შედეგი, არამოპასუხე პაციენტების 60%-ში კომბინირებული თერაპია იყო ეფექტური [88]. ციკლოსპორინთან დაკავშირებული ყველაზე ხშირი დოზაზე დამოკიდებული არასასურველი მოვლენებია: ღვიძლისა და თირკმლის ტოქსიკურობა, ღრძილების ჰიპერპლაზია. ერთ-ერთ კვლევაში, სადაც გრეივსის ორბიტოპათიის სამკურნალოდ გამოყენებული იყო ციკლოსპორინი, დაფიქსირდა შრატის კრეატინინის უმნიშვნელო მატება ყველა პაციენტში და *Klebsiella pneumoniae*-თი ინფექციის ერთი შემთხვევა [87]. სხვა კვლევაში ერთ პაციენტს

განუვითარდა პლაზმის კრეატინინის შეუქცევადი მატება, ხოლო 6 პაციენტში გამოვლინდა არტერიული წნევის ტრანზიტორული მატება [88];

დ) რიტუქსიმაზი გამოიყენება აუტოიმუნური დაავადებების დროს ანოტაციისგან განსხვავებული დანიშნულებით (off-label), რადგან მას აქვს B ლიმფოციტების გამომფიტავი პირდაპირი მოქმედება და ახდენს მისი ყველა ფუნქციის მოდულაციას [89, 90]. შედარებით ადრეული არაკონტროლირებული კვლევების ანგარიშებში [91, 92], რიტუქსიმაზი გამოყენებული იყო აქტიური გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც არ ჰქონდათ შედეგი ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობაზე. ასევე, პატარა ღია კვლევაში [91], ის გამოყენებული იყო როგორც პირველი რიგის თერაპია, სადაც საბოლოო წერტილი იყო დაავადების ინაქტივაცია. ახლახანს გამოქვეყნდა ორი მცირემასშტაბიანი რანდომიზებული კლინიკური კვლევის შედეგები ცალკეული ცენტრებიდან, რიტუქსიმაზის გამოყენების შესახებ საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს. ერთ კვლევაში მონაწილე 31 პაციენტიდან, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდათ რიტუქსიმაზით (n=15), ან ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით (n=16), გრეივისის ორბიტოპათიის ინაქტივაცია უფრო მნიშვნელოვანად გამოხატული იყო რიტუქსიმაზით მკურნალობის ფონზე (100%



სურათი 2. საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის პირველი რიგის თერაპია და მკურნალობის სხვა ვარიანტები თერაპიის არაეფექტურობის, ან არასრული პასუხის შემთხვევებში. GO - გრეივისის ორბიტოპათია; GCs – გლუკოკორტიკოიდები; Rx - რადიოთერაპია.

vs 69% ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების შემდეგ); რიტუქსიმაზით მკურნალობის შემდეგ დაავადების რეაქტივაციის არცერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, მაშინ, როცა ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის შემდეგ პაციენტების 31%-ს განუვითარდა რეციდივი [94]. თვალის მოძრაობის მოცულობისა და ცხოვრების ხარისხის

შეფასების მიხედვით, რიტუქსიმაბით მკურნალობის ეფექტურობა მცირედ აღემატებოდა ინტავენური გლუკოკორტიკოიდებისას [94]. პირველ 5 პაციენტს ეძლეოდა 1000 მგ რიტუქსიმაბი (2-ჯერ 2 კვირის განმავლობაში), ხოლო დანარჩენ 10 პაციენტს – 500 მგ ერთჯერადი ინექციის სახით, რაც ეფუძნება იმ დაკვირვებებს, სადაც B ლიმფოციტების სრული განლევა განვითარდა 100 მგ რიტუქსიმაბის მიღების შედეგად [95]. მეორე კვლევაში, 13 პაციენტს ეძლეოდა რიტუქსიმაბი (1000 მგ 2-ჯერ, 2 კვირის განმავლობაში) და შედარებული იყო პლაცებოსთან (N=12) [96]. აღნიშნულ კვლევაში, რიტუქსიმაბსა და პლაცებოს შორის განსხვავება ვერ გამოვლინდა [96]. ორ პაციენტს, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე არ ჰქონდა აშკარა, ან მოსალოდნელი დისთირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათია, რიტუქსიმაბით მკურნალობის შემდეგ განუვითარდათ ზემოაღნიშნული პათოლოგია. ამ ორი კვლევის განსხვავებული გამოსავლის მიზეზები გაურკვეველია. მთავარი განსხვავება, რასაც შესაძლოა ჰქონოდა ნეგატიური გავლენა უკანასკნელი კვლევის შედეგზე, წინა კვლევასთან შედარებით, იყო დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობა. ამ წინააღმდეგობრივი შედეგების გათვალისწინებით, საჭიროა ფართო, მულტიცენტრული კვლევები, რათა დადგინდეს შეიძლება თუ არა რიტუქსიმაბის გამოყენება პირველი რიგის თერაპიულ საშუალებად საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, როგორც გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზებით მკურნალობის ალტერნატივა. თუმცა, ორი რანდომიზებული კვლევიდან ერთ-ერთი და რამდენიმე არარანდომიზებული კვლევა გვთავაზობს, რომ რიტუქსიმაბი შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც მეორე რიგის თერაპია, ინტარვენური გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის არაეფექტურობის შემდეგ. რიტუქსიმაბი წარმატებით გამოიყენებოდა დისთირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის მქონე 10 პაციენტში, თუმცა, ერთ-ერთი რანდომიზებული კვლევით მიღებული მტკიცებულებები [96], ასევე, კლინიკური შემთხვევების ანალიზი გლუკოკორტიკოიდებისადმი რეზისტენტული გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტების შესახებ [100], იძლევა ვარაუდის საშუალებას, რომ დისთირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათია შეიძლება პროგრესირდეს რიტუქსიმაბით მკურნალობის შემდეგაც. აღნიშნულიდან გამომდინარე, რიტუქსიმაბი არ უნდა გამოყენებოდეს პაციენტებში მოსალოდნელი დისთირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიით, ან დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობით. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები არის რიტუქსიმაბის ყველაზე ხშირად აღწერილი ხანმოკლე გვერდითი ეფექტები [101], რომლებიც შეიძლება განვითარდეს პირველი ინფუზიისას პაციენტების დაახლოებით 10-30%-ში. აღნიშნული გვერდითი ეფექტები შეიძლება მინიმუმამდე შემცირდეს ინფუზიამდე ანტიჰისტამინური მედიკამენტებით და 100 მგ ჰიდროკორტიზონით პრემედიკაციით. იშვიათად, შეიძლება განვითარდეს ტრანზიტორული, მაგრამ მნიშვნელოვანი, პერიორბიტალური შეშუპება და ანთება. 9,5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, რევმატოიდული ართრიტის მქონე 3000 პაციენტზე

დაკვირვებამ აჩვენა რიტუქსიმაბის ჯგუფში სერიოზული ინფექციების ისეთივე სიხშირე, როგორც პლაცებოსა და მეტოტრექსატთან კომბინაციის ჯგუფში [102]. პროგრესირებადი, მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია აღწერილია პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რიტუქსიმაბს სხვა იმუნოსუპრესორებთან ერთად, ძირითადად, სისტემური წითელი მგლურას დროს [103];

ე) ზოგიერთ პაციენტთან, გლუკოკორტიკოიდების მოხსნის შემდეგ, შეიძლება ნაჩვენები იყოს აქტიური მეთვალყურეობა, რადგან ორბიტის სისხლძარღვების შეგუბების თვალისმხრივი გამოვლინებები, როგორცაა ქუთუთოების შემუპება, ქუთუთოებისა და კონიუნქტივის სიწითლე და ქემოზი, აქტიური გრეივისის ორბიტოპათიის მსგავსია, უფრო ხშირად პაციენტებში დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობით. ამგვარად, პაციენტები, რომლებსაც აქვთ აქტიური გრეივისის ორბიტოპათია CAS-ის მიხედვით, ჰქონდათ არასაკმარისი პასუხი იმუნოსუპრესიულ მკურნალობაზე და აქვთ დაავადების შედარებით ხანგრძლივი მიმდინარეობა, უნდა შეფასდნენ ორბიტალური ვასკულარული შეგუბების არსებობაზე, რადგან ორბიტის დეკომპრესიამ შეიძლება გააუმჯობესოს კლინიკური მახასიათებლები ორბიტაში ვენური უკუდინების გაზრდის გზით [16].

ყველა ზემოთ აღწერილი მიდგომა იმსახურებს განხილვას მიუხედავად არსებული მწირი მტკიცებულებისა. გადაწყვეტილების მიღებაში პაციენტის ჩართულობა არის საუკეთესო გზა ყველაზე შესაფერისი მკურნალობის შერჩევისთვის, რადგან, ცალკეული პაციენტის შემთხვევაში, ბალანსდება მკურნალობის სარგებელი და პოტენციური გვერდითი ეფექტები და გათვალისწინებულია თანმხლები დაავადებების არსებობა, პირადი გარემოებები და ფასეულობები, დაავადების გავლენა ცხოვრების ხარისხზე [104].

რეკომენდაცია 14. რეკომენდებულია, საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიისას, მეორე რიგის თერაპიის შერჩევის პროცესში პაციენტის ჩართვა. 1, 0000

მკურნალობის სხვა მეთოდები

როგორც ორ რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაშია ნაჩვენები, ტრიამცინოლონის აცეტატის (40 მგ/მლ) პერიოკულარული ინექციები ამცირებს დიპლოპიასა და თვალის მამოძრავებელი კუნთების ზომას ახლად განვითარებული და აქტიური გრეივისის ორბიტოპათიისას, სერიოზული ლოკალური, ან სისტემური გვერდითი ეფექტების გარეშე [105, 106]. ტრიამცინოლონის სუბკონიუნქტივალური ინექციები ეფექტური იყო ქუთუთოების შემუპების და მსუბუქი ხარისხის რეტრაქციის შესამცირებლად ახლად

განვითარებული გრეივისის ორბიტოპათიისას და მისი ერთადერთი გვერდითი ეფექტია თვალშიდა წნევის ტრანზიტორული მომატება [107].

სხვა პრეპარატებით, მათ შორის აზათიოპრინით [108], ციამექსონით [109] და სომატოსტატინის ანალოგებით [110-113] მკურნალობას აქვს ზღვრული, ან დაუდასტურებელი სარგებელი გრეივისის ორბიტოპათიის დროს. მათი გამოყენება არ არის რეკომენდებული საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიისას. ერთი რანდომიზებული და ერთი პროსპექტული კონტროლირებული კვლევით გამოვლინდა, რომ ინტრავენური იმუნოგლობულინები ისევე ეფექტურია, როგორც მაღალი დოზებით ორალური გლუკოკორტიკოიდები [114, 115]. მაღალი ფასი და ვირუსის გადაცემის ალბათობა (ჰეპატიტი და აივ-ინფექცია) მნიშვნელოვნად ზღუდავს მკურნალობის ამ რთული მეთოდის გამოყენებას.

დაავადების აქტიური ფორმის შემთხვევაში, სიელმის სავარაუდო ცვალებადი კუთხის შემთხვევაში (მცირედან საშუალომდე: ჩვეულებრივ <15 პრიზმულ დიოპტრიაზე) პრიზმული ლინზები შეიძლება იყოს დამხმარე საშუალება გამოსახულების შერწყმის (ფუზია, რედ. შენიშვნა) აღდგენაში, როდესაც აღინიშნება დიპლოპია პირდაპირი მხერისას, ან კომპენსატორული კისერმრუდობა (ტორტიქოლისი). ასევე, ზედა ქუთუთოს რეტრაქციის და ლაგოფთალმის (თვალის ღიაობა, რედ. შენიშვნა) სამკურნალოდ შეიძლება ეფექტური იყოს ბოტულინის ტოქსინი. ამ უკანასკნელის შემოტანა წარმოადგენს დამატებით ცვლადს, რაც აუცილებლად გასათვალისწინებელია პაციენტზე დაკვირვებისას [116].

16. როგორ უნდა იმართოს საშუალო-მძიმე და არააქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათია?

აღნიშნული მდგომარეობა შეიძლება მოითხოვდეს სხვადასხვა ხარისხის ქირურგულ რეაბილიტაციას. ქირურგიული ოპერაციის ტიპი და მოცულობა დამოკიდებულია სახეცვლილების ხარისხზე და/ან ფუნქციურ დარღვევებზე, რომლებიც პერსისტირებს დაავადების ანთების შემდგომ ფაზაში. დეკომპრესიული ქირურგია, სიელმის კორექცია, ქუთუთოს დაგრძელება, კოსმეტიკური პერიორბიტალური ქირურგია შეიძლება აუცილებელი იყოს და უნდა ჩატარდეს მოცემული თანმიმდევრობით, რადგან წინამორბედმა ქირურგიულმა ოპერაციამ შეიძლება გავლენა იქონიოს შემდგომი ჩარევის საჭიროებაზე, ან მის მასშტაბზე [117].

დეკომპრესიული ქირურგია

დეკომპრესიის განსხვავებული მეთოდები [118], ქუთუთოს დაგრძელება და კოსმეტიკური ქირურგია შეიძლება გამოყენებული იქნას ორბიტოპათიის სიმძიმის, საწყისი ანატომიური მონაცემების, თანმხლები დაავადებების, პაციენტის მოლოდინისა და სოციალურ/კულტურული წინაპირობების გათვალისწინებით. არ არსებობს უნივერსალური მეთოდი. უპირატესობა ენიჭება მინიმალურად ინვაზიურ მეთოდებს. დეკომპრესიული ოპერაცია მიმართულია დაავადებისთვის დამახასიათებელი ნიშნებისა და სიმპტომების გამომწვევი მომატებული ინტრაორბიტალური წნევის შემცირებისკენ. ეს მიიღწევა ძვლოვანი ორბიტის გაფართოების (ორბიტის მედიალური/ლატერალური კედლების სხვადასხვა ხარისხით გაფართოება, ან ორბიტის ქვედა კედლის ექსტრაქცია), ან სხვადასხვა მოცულობის ორბიტალური ცხიმის მოცილების (როგორც წესი, ქვედალატერალური და ქვედამედიალური ექსტრაკონალური სივრცეები) გზით. საშუალო–მძიმე და არააქტიური ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებში დეკომპრესიული ქირურგიის ჩატარებისას მოსალოდნელი დადებითი ეფექტები მოიცავს ეგზოფთალმური პერიორბიტალური შეშუპებისა (შეშუპება და ცხიმის პროლაფსი) და ქუთუთოს რეტრაქციის შემცირებას. შედეგები, როგორც წესი, ოსტეოტომიისა თუ ცხიმის მოცილების მასშტაბის პროპორციულია და მათზე გავლენას არ ახდენს გრეივსის ორბიტოპათიის გამოვლენიდან დეკომპრესიულ ქირურგიამდე გასული დრო [119], ან ადრე ჩატარებული სხივური თერაპია [120]. პაციენტებში, ორბიტალური და ოპტიკური ნერვის მიკროვასკულოპათიით, დეკომპრესიის დამატებითი დადებითი ეფექტებია თვალშიდა წნევის შემცირება, ტკივილის შემსუბუქება, არსებული სიელმის გამოსწორება, შემდგომი ქირურგიული კორექციის ნაკლები საჭიროება და მხედველობის პოსტურალური დაბინდვისგან (სხეულის პოზიციის შეცვლისას მხედველობის გაუარესება, რედ. შენიშვნა) განკურნება. ყველაზე ხშირი გართულებებია სიელმის განვითარება, ან უკვე არსებულის გაუარესება და თვალის კაკლის დისტოპია [121].

სიელმის ქირურგია

სიელმის ქირურგიის უპირველეს მიზანს წარმოადგენს საწყის პოზიციაში ფუზიის აღდგენა, მზერის ქვევით მიმართვისას დიპლოპიის თავიდან აცილებით, და ნარჩენი ხარვეზების კორექცია [122, 123]. ეს მიიღწევა ექსტრაოკულარული სწორი კუნთის რეცესიის (კუნთის დაგრძელება) საშუალებით და რეტროეკვატორული მიოპექსიით (კუნთის მიმაგრება). ექსტრაოკულარული კუნთების რეცესია ხშირად უნდა იყოს ფართომასშტაბიანი, ამგვარად, მყესების დაგრძელება და ერთდროული კონიუნქტივის რეცესია სავალდებულოა საკონტაქტო თადის შენარჩუნებისთვის და რეცესიული

ქირურგიის არაეფექტურობის თავიდან ასაცილებლად. იშვიათად, საჭირო ხდება ოპერაცია ირიბ კუნთებზეც. შეიძლება გამოყენებულ იქნას ადგილობრივი ანესთეზია. ზოგადი ანესთეზია განიხილება, როდესაც ერთდროულად რამდენიმე კუნთზეა საჭირო ოპერაცია, ან ხდება ნარჩენი ხარვეზების კორექცია [121].

ქუთუთოების ქირურგია

გრეივისის ორბიტოპათიის დროს ზედა და ქვედა ქუთუთოების რეტრაქციის მიზეზს წარმოადგენს ანთების, ფიბროზის, ადრენერგული სტიმულაციისა და ვერტიკალური სწორი კუნთების რესტრიქციის კომბინაცია. ეგზოფთალმი, ასევე, განაპირობებს თვალის ნაპრალის გაფართოებას ქვედა, ან ზედა ქუთუთოს გადაადგილების გზით. ზედა ან ქვედა ქუთუთოს რეტრაქციის კორექცია გულისხმობს ქუთუთოების რეტრაქტორების რეცესიას. „სპეისერები“ არ არის აუცილებელი ზედა ქუთუთოს დაგრძელების პროცედურებისთვის, მაგრამ აუცილებელია სიმალლისა და საჭირო სიმტკიცის უზრუნველსაყოფად, რათა მძიმე რეტრაქციის დროს დაიჭიროს ქვედა ქუთუთო გრავიტაციის საწინააღმდეგოდ. გამოიყენება მთელი რიგი აუტოლოგები, ჰომოლოგები, ქსენოგენური და სინთეზური მასალები, მათ შორის ეთანოლში შენახული დონორის სკლერა, ზედა ქუთუთოს ხრტილი, ხრტილის ტრანსპლანტანტები, ფოროვანი პოლიეთილენი, პოლიტეტრაფლუოროეთილენი, ან პოლიესთერის ბადეები. მაგარი სასის ლორწოვანი გარსის აუტოგენური ტრანსპლანტანტები შედარებით იოლი მოსაპოვებელია, კონტურით, სისქითა და სიმტკიცით ქვედა ქუთუთოს ხრტილის მსგავსია, აქვს ლორწოვანი ზედაპირი, არ აქვს მოცილების რისკი და მინიმალურად იჭმუხვნება გადანერგვის შემდგომ. აღნიშნული მეთოდის როგორც ოფთალმოლოგიური გართულებები, ისე დონორის მხრივ ავადობა, იშვიათია. მაგარი სასის ლორწოვანი გარსის ტრანსპლანტანტები თავიანთი სტუქტურული და ეპითელიური ელემენტებით გამოსადეგი მასალაა უკანა ფირფიტის გაძლიერებისთვის ქვედა ქუთუთოს დაგრძელებისას. აღნიშნული მეთოდის ოპტიმალური ალტერნატივაა ჰომოლოგიური აცელულური კანის მატრიქსი, რომელსაც აქვს უკანა ფირფიტის გაძლიერებისთვის საჭირო კონსისტენცია, თუმცა, სამწუხაროდ, ევროპაში არ არის იოლად ხელმისაწვდომი.

ზედა ქუთუთოს მუდმივი რეტრაქციის მკურნალობა ქირურგიულია და ნაკლებად პროგნოზირებადია, ქვედა ქუთუთოს ქირურგიასთან შედარებით. მედიკამენტური თერაპია α -ბლოკერების თვალის წვეთებით, ან პოსტგანგლიური ადრენერგული ბლოკერებით ნაკლებად ეფექტურია, ან შეზღუდულია გვერდითი მოვლენების გამო. ბოტულინის ტოქსინი ეფექტურია, თუმცა, მისი ეფექტი გარდამავალია და განმეორებითი ინექციებია საჭირო. შეიძლება განვითარდეს დროებითი არასაკმარისი, ან ჭარბი კორექცია და, შედეგად, თვალის ირგვლივი კუნთის ელევაციის დარღვევა და დამბლა

(რომელიც წარმოადგენს ძალიან არასასურველ გართულებას გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებში რქოვანას დაზიანების რისკის თვალსაზრისით). ზედა ქუთუთოს დაგრძელება წარმოადგენს გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტის ხანგრძლივი და დამდღელი ქირურგიული რეაბილიტაციის ერთ-ერთ ბოლო საფეხურს. ამჟამად, გამოიყენება რამდენიმე ქირურგიული მეთოდი, თუმცა, რთულია ოპტიმალური მიდგომის განსაზღვრა. პირველ რიგში, უნდა განიხილებოდეს ყველაზე მარტივი და დროის დამზოგველი მეთოდი. ამ კრიტერიუმს აკმაყოფილებს უნაკერო მიულერექტომია, ტრანსკონიუნქტივალური ზედა ქუთუთოს ამწევი კუნთისა და კონიუქტივის „free en block“ რეცესია და ტრანსკუტანური ბლეფაროტომია. აღნიშნული მეთოდები, შესაძლოა, გამოიყენებოდეს სისტემატურად მსუბუქიდან საშუალო და საშუალოდან მძიმე ხარისხის ზედა ქუთუთოს რეტრაქციის დროს [121, 124]. გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, კოსმეტიკური პერიორბიტალური ქირურგია მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება სახის ასაკობრივი ცვლილებების დროს გამოყენებული ოპერაციისგან. დადებითი ეფექტის მომტანი შეიძლება იყოს მოდელირება, ან წარბქვეშა ცხიმოვანი ბალიშის მოცილება CO2 ლაზერით [124].

რეკომენდაცია 15. რეკომენდებულია გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებისთვის გეგმიური რეაბილიტაციური ქირურგიული მკურნალობის შეთავაზება, როდესაც დაავადება ასოცირებულია მხედველობის ფუნქციის, ან ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვან გაუარესებასთან. ქირურგიული ჩარევა უნდა მოხდეს გრეივსის ორბიტოპათიის არააქტიურ ფაზაში გადასვლიდან სულ მცირე 6 თვის შემდეგ. თუკი ერთზე მეტი ქირურგიული პროცედურაა საჭირო, პირველ ეტაპად უნდა ჩატარდეს ორბიტის დეკომპრესია, შემდგომ – სიელმის კორექცია და ბოლოს – ქუთოთოების ქირურგია. პაციენტები უნდა გადამისამართდნენ სპეციალიზებულ ცენტრებში და სპეციალიზებულ ქირურგებთან, რომლებსაც შეუძლიათ სხვადასხვა ტიპის ქირურგიული ოპერაციის ჩატარება თითოეული პაციენტის სპეციფიკური მოთხოვნილებებიდან გამომდინარე. 1, 0000

17. როგორ უნდა იმართოს მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათია?

მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათია, რომელიც გამოწვეულია დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიით და/ან რქოვანას მძიმე დაზიანებით (სერიოზული ეპითელური და/ან სტრომის დეფექტები), ან რქოვანას რღვევით (დესცემეტოცელე, ან პერფორაცია), გადაუდებელი მდგომარეობაა და საჭიროებს სასწრაფო წესით მკურნალობას. თვალის კაკლის ქვეამოვარდნილობა უნდა განიხილებოდეს, როგორც დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის და/ან რქოვანას

რღვევის პოტენციური გამომწვევი მიზეზი. თუ მკურნალობა დროულად არ იქნა დაწყებული, ქოროიდეის (უკანა სისხლძარღვოვანი გარსი, რედ. შენიშვნა) ახლად განვითარებული ნაოჭები (გადიდებული ექსტრაოკულური კუნთებით გამოწვეული თვალის კაკლის ჩაზნექის შედეგი) შეიძლება მეტამორფოზის მუდმივ მიზეზად იქცეს.

ინტრავენური სტეროიდების ძალიან მაღალი დოზები (მაგ. 500-1000 მგ მეთილპრედნიზოლონი 3 დღე ზედიზედ, ან დღეგამოშვებით პირველი კვირის მანძილზე) წარმოადგენს, როგორც წესი, პირველი რიგის თერაპიას დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის დროს [71, 125]. ეს კურსი შეიძლება გამოერდეს ერთი კვირის შემდეგ და ეფექტურია პაციენტების დაახლოებით 40%-ში ნორმალური, ან თითქმის ნორმალური მხედველობის აღდგენით [71, 125]. მკურნალობის არაეფექტურობის, სუსტი პასუხის, ან მხედველობითი ფუნქციების (მხედველობის სიმახვილე/მხედველობის ველი) სწრაფი გაუარესების შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს გადაუდებელი დეკომპრესიული ქირურგია. მხედველობის ნერვის კომპრესიის შემთხვევაში, აპიკალური დეკომპრესია შესაძლოა უკეთ იყოს მიღწეული მედიალური ორბიტალური კედლის მოცილებით, თუმცა, სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ ორბიტის სხვა ძვლოვან, ან ცხიმოვან უბნებზე ქირურგიული ჩარევა თანაბრად ეფექტურია ოპტიკური ნერვის ფუნქციის აღდგენის თვალსაზრისით.

დეკომპრესიული ქირურგიის ნებისმიერი ფორმა, რომელიც მიზნად ისახავს ინტრაორბიტალური წნევისა და ეგზოფთალმის მნიშველოვან შემცირებას, მიიჩნევა არჩევის მეთოდად დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის დიაგნოზის შემთხვევაში, მხედველობის ნერვის დაზიანებისა და თვალის კაკლის ქვეამოვარდნილობის გამო. გარდა ამისა, ის შეიძლება სასარგებლო აღმოჩნდეს ქოროიდალური ნაკეცების შემთხვევაშიც და რქოვანას მძიმე დაზიანებისას, როცა ლუბრიკანტები, თვალის დატენიანებული კამერა, ბლეფარორაფია, ტარზორაფია, ქუთუთოების დაგრძელება და/ან ექსტრაოკულარული კუნთების რეცესია ვერ უზრუნველყოფენ რქოვანას დაცვას. რქოვანას რღვევის შემთხვევაში შესაძლებელია საჭირო გახდეს მისი მთლიანობის აღდგენა, ან ტრანსპლანტაცია.

რეკომენდაცია 16. რეკომენდებულია რქოვანას მძიმე დაზიანების მედიკამენტური მკურნალობა, ან პროგრესირების შემთხვევაში უფრო ინვაზიური ქირურგიული მეთოდების გამოყენება, რქოვანას ზედაპირის მთლიანობის რღვევამდე პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად. ეს უკანასკნელი კი დაუყოვნებლივ უნდა იმართოს ქირურგიულად. 1, 0000

რეკომენდაცია 17. რეკომენდებულია დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის მკურნალობა დაუყოვნებლივ ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების ძალიან მაღალი დოზებით (500-1000 მგ მეთილპრედნიზოლონი ყოველდღიურად 3 დღის განმავლობაში,

ან დღეგამოშვებით 1 კვირის განმავლობაში) და ორბიტის დეკომპრესიის დაუყოვნებლივ განხორციელება, თუკი გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიაზე 2 კვირის განმავლობაში საპასუხო რეაქცია არ არის, ან ძალიან სუსტია. ახლად განვითარებული ქოროიდული ნაკეცების და თვალის კაკლების ქვეამოვარდნილობის მკურნალობა დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს ორბიტის დეკომპრესიით. თუკი დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათია დაემორჩილა თერაპიას, ან გაუმჯობესდა მდგომარეობა გლუკოკორტიკოიდებით პულს–თერაპიიდან 2 კვირის განმავლობაში, ინტრავენური მეთილპრედნიზოლონით პულს–თერაპია უნდა გაგრძელდეს კვირაში ერთხელ, როგორც მოწოდებულია საშუალო–მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს. 1, 0000

18. პერსპექტივები და დასკვნები

გრეივისის ორბიტოპათია იშვიათი პათოლოგიაა, თუმცა, არის გრეივისის დაავადების ყველაზე ხშირი ექსტრათირეოიდული გამოვლინება [126]. დაავადების მსუბუქ შემთხვევებშიც კი მას ნეგატიური გავლენა აქვს დაავადებული პირების ცხოვრების ხარისხზე [10, 127, 28]. ამსტერდამის დეკლარაციამ, რომელიც ხელმოწერილია მრავალი საერთაშორისო ექსპერტის მიერ გრეივისის ორბიტოპათიის დარგში, ეროვნულმა და საერთაშორისო პროფესიულმა და პაციენტების ორგანიზაციებმა შეიმუშავეს საერთო მიზნები, რომლებიც მიმართულია გრეივისის ორბიტოპათიასთან ასოცირებული ავადობის მინიმუმამდე შემცირებისკენ, პაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისა და გრეივისის ორბიტოპათიის განვითარების პრევენციისკენ იმ პირებში, რომლებიც იმყოფებიან რისკის ჯგუფში [129]. ბოლო დაკვირვებით, პაციენტებს, რომლებიც მიმართავდნენ მესამეულ (ვიწროსპეციალიზებულ) ცენტრებს, აღენიშნებოდათ ნაკლებად მძიმე და აქტიური გრეივისის ორბიტოპათია [8], რაც შეიძლება აიხსნას ამ დაწესებულებებში დაავადების უფრო ღრმა ცოდნით და, შესაბამისად, გრეივისის ჰიპერთირეოზისა და გრეივისის ორბიტოპათიის დროული დიაგნოსტიკითა და მკურნალობით, პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარებით, როგორიცაა თამბაქოს მოხმარების საწინააღმდეგო ღონისძიებები, ანტიოქსიდანტების (სელენი) გამოყენება მსუბუქად მიმდინარე დაავადების დროს და, თირეოიდული დისფუნქციის შემთხვევაში, დინამიკაში დაკვირვება და მკაცრი კონტროლი. ბოლო პერიოდში დაგროვდა ინფორმაცია გრეივისის ორბიტოპათიის პათოგენეზის შესახებ [130–132], თუმცა, მძიმე ფორმების შემთხვევაში, მკურნალობის მეთოდები დღესაც არასრულყოფილია, რადგან მკურნალობა არ არის პათოგენეზური [133]. და მაინც, ამ დარგში აღინიშნება მუდმივი პროგრესი. გამოქვეყნებულია რანდომიზებული კლინიკური კვლევები, რომლებიც განსაზღვრავენ მკურნალობის ძველი მეთოდების გაუმჯობესებას, როგორიცაა სტეროიდების მაღალი დოზებით მკურნალობა, ან გვთავაზობენ ახალი ბიოლოგიური საშუალებების გამოყენებას, მაგალითად, რიტუქსიმაბი. სხვა მიმდინარე კვლევები

აფასებენ ისეთი პრეპარატების ეფექტურობას (და უსაფრთხოებას), როგორიცაა: იმუნოსუპრესანტები (მიკოფენოლატი), ბიოლოგიური პრეპარატები, მაგალითად, ტოცილიზუმაბი [134], ან anti-IGF-1-ის რეცეპტორის მონოკლონური ანტისხეულები. რეკომენდაციები ამ ახალი მედიკამენტების როლის შესახებ ცნობილი გახდება დიდი და მასშტაბური რანდომიზებული კვლევების ჩატარების შემდეგ.

19. რეკომენდაციების შეჯამება

ცხრილი 1. რეკომენდაციების შეჯამება

#	რეკომენდაციები	რეკომენდაციის ძალა და მტკიცებულების ხარისხი
1	ზოგადი გრეივსის ორბიტოპათიის მკურნალობისას რეკომენდებულია პაციენტზე ორიენტირებული მიდგომა, რაც მოიცავს, როგორც უშუალოდ დაავადების, ისე მისი მკურნალობის გავლენას ცხოვრების ხარისხსა და ფსიქოსოციალურ კეთილდღეობაზე. გრეივსის ორბიტოპათიისას ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელი კითხვარი წარმოადგენს დაავადების სპეციფიკურ და ვალიდურ საშუალებას, რომლის გამოყენება რეკომენდებულია ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში და ხელმისაწვდომია სხვადასხვა ენაზე შემდეგ ვებ-გვერდზე: www.eugogo.eu	1, 0000
2	შეფასება რეკომენდებულია გრეივსის ორბიტოპათიის აქტიურობისა და სიმძიმის ხარისხის შეფასება სტანდარტიზებული კრიტერიუმების გამოყენებით და გრეივსის ორბიტოპათიის კლასიფიცირდება შემდეგნაირად: აქტიური, ან არააქტიური და მსუბუქი, საშუალო-მძიმე, ან მხედველობისთვის სახიფათო ფორმა, როგორც ეს მოცემულია ცხრილში 2.	1, 0000

3	სპეციალიზებული ცენტრები	რეკომენდებულია პირველადი ჯანდაცვის რგოლისა და ზოგადი პრაქტიკის ექიმების, თერაპევტებისა და სპეციალისტების მიერ გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტების გადამისამართება კომბინირებულ თირეოიდულ-თვალის კლინიკებში, ან სპეციალიზებულ ცენტრებში, სადაც არის შესაბამისი ენდოკრინოლოგიური და ოფთალმოლოგიური გამოცდილება. ეს არ ეხება გრეივისის ორბიტოპათიის ძალიან მსუბუქ ფორმებს, რომელთა გაუმჯობესებაც შესაძლებელია თირეოიდული სტატუსის ნორმალიზებითა და ლუბრიკანტების ლოკალურად გამოყენებით.	1, 0000
4	თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა	რეკომენდებულია, ექიმებმა დაუინებით მოუწოდონ გრეივისის დაავადების მქონე ყველა პაციენტს, გრეივისის ორბიტოპათიის არსებობისგან დამოუკიდებლად, შეწყვიტონ თამბაქოს მოხმარება. საჭიროების შემთხვევაში, შესაძლებელია ეს მოხდეს მწვეულობის შეწყვეტის პროგრამის, ან კლინიკის დახმარებით.	1, 0000
5	თირეოიდული დისფუნქცია	რეკომენდებულია ეუთირეოზის დაუყოვნებლივ აღდგენა და შენარჩუნება გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე ყველა პაციენტში.	1, 0000
6	სტეროიდებით პროფილაქტიკა	რეკომენდებულია, პაციენტებს, გრეივისის ორბიტოპათიის პროგრესირების, ან <i>de novo</i> განვითარების მაღალი რისკით, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე ჩაუტარდეთ ორალური პრედნიზონით პროფილაქტიკა. საწყისი დღიური დოზა შეადგენს პრედნიზონს 0,3-0,5 მგ/კგ. დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში შესაძლებელია პრედნიზონის უფრო მცირე დოზით გამოყენება. არააქტიური გრეივისის ორბიტოპათიით დაავადებულ პაციენტებში შეიძლება ჩატარდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპია, სტეროიდებით პროფილაქტიკის გარეშე, თუ მოხდება ჰიპოთირეოზის თავიდან აცილება და, ასევე, არ იქნება წარმოდგენილი გრეივისის ორბიტოპათიის პროგრესირების სხვა რისკის ფაქტორები, განსაკუთრებით ისეთი, როგორიცაა მწვეულობა.	1, 0000
7	ადგილობრივი მკურნალობა	რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიით დაავადებული ყველა პაციენტის შემოწმება თვალის ზედაპირის დაავადებების არსებობაზე და ინტენსიური თერაპია ოსმოპროტექციული თვისებების მქონე უკონსერვანტო ხელოვნური ცრემლით დაავადების მთელი მიმდინარეობის მანძილზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც რქოვანა საჭიროებს უფრო მეტ დაცვას, რაც შეიძლება უზრუნველყოს გელმა, ან მალამომ, განსაკუთრებით, ღამის საათებში.	1, 0000

8	მსუბუქი ფორმის გრეივისის ორბიტოპათია	რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმის მკურნალობა ადგილობრივი საშუალებებითა და ზოგადი ღონისძიებებით, რისკის ფაქტორების კონტროლის მიზნით. თუკი დაავადების გავლენა ცხოვრების ხარისხზე გადაწონის რისკებს, მაშინ, შესაძლოა გამართლებული იყოს იმუნოსუპრესიული თერაპია (აქტიური გრეივისის ორბიტოპათიისთვის), ან რეაბილიტაციური ქირურგია (არააქტიური გრეივისის ორბიტოპათიისთვის).	1, 0000
9	სელენის დანამატების გამოყენება გრეივისის ორბიტოპათიის მსუბუქი ფორმის დროს	რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის ახლად განვითარებული მსუბუქი ფორმის დროს სელენის დანამატების გამოყენება 6 თვის განმავლობაში, რამდენადაც იგი აუმჯობესებს დაავადების მიმდინარეობას (თვალისმხრივი გამოვლინებები) და ცხოვრების ხარისხს. ასევე, ახდენს გრეივისის ორბიტოპათიის უფრო მძიმე ფორმად პროგრესირების პრევენციას.	1, 0000
10	პირველი რიგის თერაპია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს	რეკომენდებულია მაღალი დოზით ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდები, როგორც პირველი რიგის თერაპია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს. ინტრავენურად გლუკოკორტიკოიდებით თერაპია უნდა ჩატარდეს შესაბამისი გამოცდილების მქონე ცენტრებში, სადაც შესაძლებელია მკურნალობით გამოწვეული პოტენციური სერიოზული გვერდითი ეფექტების უსაფრთხო მართვა.	1, 0000
11	ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების კუმულაციური დოზები 1	რეკომენდებულია, ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების კუმულაციურმა დოზამ არ გადააჭარბოს 8,0 გრამს. ასევე, რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებს, რომელთაც უახლოეს წარსულში აღმოაჩნდათ ვირუსული ჰეპატიტები, ღვიძლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევა, მძიმე კარდიოვასკულარული ავადობა, ან ფსიქიატრიული დაავადებები, არ ჩაუტარდეთ ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდებით თერაპია. შაქრიანი დიაბეტი და ჰიპერტენზია უნდა იყოს კარგად გაკონტროლებული გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიის დაწყებამდე.	1, 0000

12	ინტრავენური გლუკოკორტიკოი დების კუმულაციური დოზები 2	რეკომენდებულია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს მეთილპრედნიზოლონის საშუალო დოზების სქემის გამოყენება, მაგ., საწყისი დოზა 0,5 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 0,25 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში (4,5 გ კუმულაციური დოზა); მაღალი დოზების რეჟიმი, მაგ., საწყისი დოზა 0,75 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 0,5 გ კვირაში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში (7,5 გ კუმულაციური დოზა), უნდა გამოვიყენოთ მხოლოდ საშუალო-მძიმე სპექტრის ყველაზე ცუდ შემთხვევებში.	1, 0000
13	გლუკოკორტიკოი დების შეწყვეტა	შემოთავაზებულია, რომ კლინიცისტებმა აკონტროლონ მკურნალობაზე პასუხი და გვერდითი ეფექტები გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიაზე მყოფ თითოეულ პაციენტთან. როდესაც გვერდითი ეფექტები გადაწონის სარგებელს, კლინიცისტებმა უნდა განიხილონ გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიის შეწყვეტა და მკურნალობის გაგრძელება სხვა მეთოდით, ან აქტიური მეთვალყურეობა.	2, 0000
14	მეორე რიგის თერაპია აქტიური და საშუალო-მძიმე ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის შემთხვევაში	რეკომენდებულია, საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიისას, მეორე რიგის თერაპიის შერჩევის პროცესში პაციენტის ჩართვა.	1, 0000
15	რეაბილიტაციური ქირურგიული მკურნალობა	რეკომენდებულია გრეივისის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებისთვის გეგმიური რეაბილიტაციური ქირურგიული მკურნალობის შეთავაზება, როდესაც დაავადება ასოცირებულია მხედველობის ფუნქციის, ან ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვან გაუარესებასთან. ქირურგიული ჩარევა უნდა მოხდეს გრეივისის ორბიტოპათიის არააქტიურ ფაზაში გადასვლიდან სულ მცირე 6 თვის შემდეგ. თუკი ერთზე მეტი ქირურგიული პროცედურაა საჭირო, პირველ ეტაპად უნდა ჩატარდეს ორბიტის დეკომპრესია, შემდგომ – სიელმის კორექცია და ბოლოს – ქუთოთოვების ქირურგია. პაციენტები უნდა გადამისამართდნენ სპეციალიზებულ ცენტრებში და სპეციალიზებულ ქირურგებთან, რომლებსაც შეუძლიათ სხვადასხვა ტიპის ქირურგიული ოპერაციის ჩატარება თითოეული პაციენტის სპეციფიკური მოთხოვნილებებიდან გამომდინარე.	1, 0000

16	მხედველობისთვის სახიფათო გრეივისის ორბიტოპათიის მკურნალობა	რეკომენდებულია რქოვანას მძიმე დაზიანების მედიკამენტური მკურნალობა, ან პროგრესირების შემთხვევაში უფრო ინვაზიური ქირურგიული მეთოდების გამოყენება, რქოვანას ზედაპირის მთლიანობის რღვევამდე პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად. ეს უკანასკნელი კი დაუყოვნებლივ უნდა იმართოს ქირურგიულად.	1, 0000
17	მხედველობისთვის სახიფათო გრეივისის ორბიტოპათიის მკურნალობა	რეკომენდებულია დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათიის მკურნალობა დაუყოვნებლივ ინტრავენური გლუკოკორტიკოიდების ძალიან მაღალი დოზებით (500-1000 მგ მეთილპრედნიზოლონი ყოველდღიურად 3 დღის განმავლობაში, ან დღეგამოშვებით 1 კვირის განმავლობაში) და ორბიტის დაუყოვნებელი დეკომპრესია, თუკი გლუკოკორტიკოიდებით თერაპიაზე 2 კვირის განმავლობაში საპასუხო რეაქცია არ არის, ან ძალიან სუსტია. ახლად განვითარებული ქოროიდული ნაკეცების და თვალის კაკლების ქვეამოვარდნილობის მკურნალობა დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს ორბიტის დეკომპრესიით. თუკი დისტირეოიდული ოპტიკური ნეიროპათია დაემორჩილა თერაპიას, ან გაუმჯობესდა მდგომარეობა გლუკოკორტიკოიდებით პულს-თერაპიიდან 2 კვირის განმავლობაში, ინტრავენური მეთილპრედნიზოლონით პულს-თერაპია უნდა გაგრძელდეს კვირაში ერთხელ, როგორც მოწოდებულია საშუალო-მძიმე და აქტიური ფორმის გრეივისის ორბიტოპათიის დროს.	1, 0000

20. გაიდლაინის გადასინჯვის და განახლების ვადა

სასურველია გაიდლაინი გადაიხედოს და შეივსოს გამოყენებული წყაროს განახლების შემთხვევაში, ახალი მტკიცებულებების გათვალისწინებით.

21. გაიდლაინის მიღების წყაროები

გაიდლაინი წარმოადგენს 2016 წლის ევროპის თირეოიდული ასოციაციისა და გრეივისის ორბიტოპათიის ევროპული ჯგუფის მიერ შემუშავებული გრეივისის ორბიტოპათიის მართვის გაიდლაინის თარგმანს.

22. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273–285.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM: Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333–346.
3. Bahn R: The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients. *Thyroid* 2008; 18: 281–282.
4. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.
5. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring 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.
6. 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.
7. 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.
8. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D, Ciric S, Daumerie C, Eckstein A, Fichter N, Fuhrer D, Hegedus L, Kahaly GJ, Konuk O, Lareida J, Lazarus J, Leo M, Mathiopolou L, Menconi F, Morris D, Okosieme O, Orgiazzi J, Pitz S, Salvi M, Vardanian-Vartin C, Wiersinga W, Bernard M, Clarke L, Curro N, Dayan C, Dickinson J, Knezevic M, Lane C, Marcocci C, Marino M, Moller L, Nardi M, Neoh C, Pearce S, von Arx G, Toruner FB: 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. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1531–1535.
9. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM: A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 666–673.
10. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT: Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 395–402.
11. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 54: 391–398.
12. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 145–152.
13. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9–14.
14. Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L: Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 444–449.
15. Perros P, Dayan CM, Ezra D, Estcourt S, Kickey J, Lazarus JH, MacEwen CJ, McLaren J, Rose GE, Uddin J, Vaidya B: Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med* 2015; 151: 173–178.
16. Onaran Z, Konuk O, Oktar SO, Yucel C, Unal M: Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves' orbitopathy. *Curr Eye Res* 2014; 39: 666–672.
17. Estcourt S, Hickey J, Perros P, Dayan C, Vaidya B: The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 483–487.
18. Wiersinga WM: Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 145–151.
19. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A: More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733–737.

20. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479–482.
21. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
22. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Topping O, Wallin G, Asman P, Lundell G: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3700–3707.
23. 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. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632–635.
24. 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. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773–776.
25. Pfeilschifter J, Ziegler R: Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:477–481.
26. Karlsson FA, Dahlberg PA, Jansson R, Westermark K, Enoksson P: Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(suppl 2):132–141.
27. Prummel MF, Wiersinga W, Mourits M, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(suppl 2):185–189.
28. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L: The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 503–508.
29. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P: Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 943–950.
30. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733–1738.
31. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M: Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3381–3386.
32. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L: Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1333–1337.
33. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E: Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2014; 24: 1515–1523.
34. Lazarus JH, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas G, Wiersinga WM; EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy): Glucocorticoid administration for Graves' hyperthyroidism treated by radioiodine. A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 409–413.
35. Watanabe N, Yoshimura NJ, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, Matsumoto N, Suzuki M, Yoshihara A, Ohye H, Kobayashi S, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Inoue T, Ito K: Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2700–2708.
36. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494–497.
37. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321–5323.
38. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F: Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 481–487.
39. Gurdal C, Sarac O, Genc I, Kirimlioglu H, Takmaz T, Can I: Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res* 2011; 36: 8–13.
40. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK: Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 919–923.
41. Bruscolini A, Abbouda A, Locuratolo N, Restivo L, Trimboli P, Romanelli F: Dry eye syndrome in non-exophthalmic Graves' disease. *Semin Ophthalmol* 2015; 30: 372–376.
42. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Cevik Y, Irkec M: Ocular surface alterations and in vivo confocal microscopic features of corneas in patients with newly diagnosed Graves' disease. *Cornea* 2015; 34: 745–749.
43. Selter JH, Gire AI, Sikder S: The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 57–62.
44. Gilbard JP, Farris RL: Ocular surface drying and ocular tear film osmolality in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61:108–116.

45. Khumuran AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC: Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 346–349.
46. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, Krüger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK: Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:291–297.
47. Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO: Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2013; 32: 87–90.
48. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75–92.
49. Khalil HA, De Keizer RJ, Kijlstra A: Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 186–190.
50. Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, Kijlstra A: Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol* 1989; 72: 329–334.
51. Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knysch I, Funke S, Pitz S, Ponto KA, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2649–2656.
52. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A: Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52: 323–326.
53. Yeatts RP: Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 368–411.
54. Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L: Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (Vismed, Rejena). *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 594–601.
55. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, Akova YA, Geerling G, Labetoulle M, Rolando M: Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246–258.
56. Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Pouliquen P, Cooper H, Creuzot-Garcher C: Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 751–761.
57. Rayman MP: Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256–1268.
58. Kohrle J: Pathophysiological relevance of selenium. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10 suppl):1–7.
59. Marcocci C, Bartalena L: Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10 suppl):15–20.
60. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves Orbitopathy: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920–1931.
61. Rayman MP: The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–241.
62. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ: Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320–332.
63. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppenschaar HPF, Kallman R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP: Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Eur J Endocrinol* 2006; 158:229–237.
64. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L: Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708–2716.
65. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L: Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 247–253.
66. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ: A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 115–120.
67. Zang S, Kahaly GJ: Steroids and the immune response in Graves' orbitopathy. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem* 2011; 11:90–98.
68. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234–5240.
69. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, Zhang X, Wang S, Wang W, Ning G: A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1999–2007.
70. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G: Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454–4463.

71. Currà N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Beck-Peccoz P, Ratiglia R, Salvi M: Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid* 2014; 24: 897–905.
72. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ: Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 876–880.
73. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ: Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 177–182.
74. Bartalena L: What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 149–152.
75. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–1509.
76. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM: A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15–20.
77. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523–1534.
78. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout L, Koornneef L, Wiersinga WM: Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949–954.
79. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A: Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.
80. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A: Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139–1144.
81. Tanda ML, Bartalena L: Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3857–3865.
82. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G: Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102–108.
83. Johnson KT, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK: A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 103–109.
84. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A: Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3561–3566.
85. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, Donaldson SS: Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 766–774.
86. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM: Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A longterm follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557–1562.
87. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J: Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415–422.
88. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM: Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353–1359.
89. Dorner T, Lipsky PE: B cells: depletion or functional modulation in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 228–236.
90. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P: Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4291–4299.
91. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedus L, Nielsen CH: Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009; 130: 252–258.
92. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital Bcell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511–517.
93. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33–40.

94. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P: Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 422–431.
95. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Intronà M, Rossi S, Bonara P, Covelli D, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Ratiglia R, Golay J, Beck-Peccoz P: Small dose of rituximab for Graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 122–124.
96. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS: Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 432–441.
97. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ, Perros P, Pearce SH: The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 437–442.
98. Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RS: Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 133.e2–139.e2.
99. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Simonetta S, Covelli D, Pignataro L, Guastella C, Rossi S, Bonara P, Dazzi D, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 2009; 131: 360–365.
100. Krassas GE, Stafilidou A, Boboridis KG: Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 853–855.
101. Descotes J: Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *MAbs* 2009; 1: 104–111.
102. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, Tyson N, Collinson N, Lehane PB: Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1496–1502.
103. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev* 2008; 8: 144–146.
104. Stiggebout AM, Van der Weijden T, De Wit MPT, Frosch D, Lăgară F, Montori VM, Elwyn G: Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012; 344:e256.
105. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA: Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 692–697.
106. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomniszcze H: Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1380–1386.
107. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS: Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 261–270.
108. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P: Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122:8–12.
109. Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W, Mainberger M, Beyer J, Vollmar J, Staiger C: Ciamexone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 13–21.
110. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P: Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910–5915.
111. Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S: Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, doubleblind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841–848.
112. Chang TC, Liao SL: Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 413–422.
113. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Achenbach SJ, Bahn RS: Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4817–4824.
114. Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, Laddaga M, Baschieri L: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 13–23.
115. Kahaly GJ, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G: Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 197–202.
116. Kazim M, Gold KG: A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 391–393.

117. Baldeschi L: Rehabilitative surgery; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 167–170.
118. Boboridis KG, Uddin J, Mikropoulos DG, Bunce C, Mangouritsas G, Voudouragkaki IC, Konstas AG: Critical appraisal on orbital decompression for thyroid eye disease: a systematic review and literature search. *Adv Ther* 2015; 32: 595–611.
119. Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R, Prummel MF, Wiersinga WM: Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006; 113: 874–878.
120. Baldeschi L, Macandie K, Koetsier E, Blank LECM, Wiersinga WM: The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in Graves orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 534–540.
121. Baldeschi L: Orbital decompression; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 171–178.
122. Baldeschi L: Functional and rehabilitative surgery of Graves' orbitopathy; in Spaeth GL (ed): Ophthalmic Surgery: Principles and Practice, Atlas and Textbook, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 424–440.
123. Eckstein A, Esser J: Surgical management of extraocular muscle dysfunction in patients with GO; in Bahn RS (ed): Graves' Disease. New York, Springer, 2015, pp 287–299.
124. Neoh C, Eckstein A: Eyelid surgery; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 200–210.
125. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM: Surgical or medical decompression as a firstline treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 323–328.
126. Bartalena L, Fatourechi V: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691–700.
127. 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; 152: 483.e1–490.e1.
128. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM: Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7: 885–889.
129. Graves' orbitopathy: improving outcomes for thyroid eye disease – the Amsterdam Declaration. *Thyroid* 2010; 20: 351–352.
130. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726–738.
131. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS: Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 291–302.
132. Wiersinga WM: Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2386–2394.
133. Bartalena L: Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 259–269.
134. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC: Treatment of active corticosteroidresistant Graves' orbitopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 162–167.

23. გაიდლაინის სამუშაო ჯგუფი

გაიდლაინი მომზადებულია საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის (GAEM) მიერ.

სამუშაო ჯგუფის ხელმძღვანელი - ნათია ვაშაყმაძე, საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის დამფუძნებელი და პრეზიდენტი

სამუშაო ჯგუფი*:

დავითაძე მერი - ენდოკრინოლოგი

ვაშაყმაძე ნათია - ენდოკრინოლოგი

თედორაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი

თხელიძე ნინო - ოფთალმოლოგი

კობაიძე ანა - ენდოკრინოლოგი

ნადირაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი

ჩირაძე ნაზიბროლა - ენდოკრინოლოგი

ჩიქობავა მაია - ენდოკრინოლოგი

ჭელიძე ნაზი - ენდოკრინოლოგი

ხუბუა მაია - ენდოკრინოლოგი

** სამუშაო ჯგუფის წევრთა თანმიმდევრობა მითითებულია ანბანის მიხედვით*