

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**DAŽĀDU AUTOIMŪNAS ORBITOPĀTIJAS
ĀRSTĒŠANAS TAKTIKU IZVĒRTĒJUMS
PACIENTIEM AR GREIVSA ORBITOPĀTIJU**

DIPLOMDARBS

Autore: **Elza Cīrule**

Studenta apliecības Nr.: ec11029

Darba vadītājs: MD Kristīne Geldnere

RĪGA 2017

SATURS

KOPSAVILKUMS	4
SUMMARY	5
APZĪMĒJUMU SARAKSTS	7
IEVADS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Greivsa orbitopātijas epidemioloģija un riska faktori.....	10
1.1.2. Epidemioloģija	10
1.1.2. Riska faktori	11
1.2. Greivsa orbitopātijas patoģenēze	14
1.3. Greivsa orbitopātijas klīniskā aina.....	19
1.3.1. Hipertireozes klīniskā aina	19
1.3.2. Greivsa orbitopātijas simptomi	20
1.3.3. Bieži sastopamās Greivsa orbitopātijas pazīmes.....	20
1.3.4. Retāk sastopamas Greivsa orbitopātijas pazīmes.....	21
1.4. Greivsa orbitopātijas diagnostika.....	22
1.4.1. Klīniskā izmeklēšana.....	22
1.4.2. Seruma marķieri	23
1.4.3. Attēldiagnostika	24
1.4.4. Autoimūnas orbitopātijas klasifikācija.....	25
1.4.4.1. NO SPECS klasifikācijas sistēma	25
1.4.4.2. VISA klasifikācijas sistēma.....	27
1.4.4.3. EUGOGO klasifikācijas sistēma	28
1.4.4.4. Autoimūnas orbitopātijas aktivitātes novērtēšana	28
1.5. Greivsa orbitopātijas ārstēšana	30
1.5.1. Vispārējie principi	30
1.5.2. Vieglas Greivsa orbitopātijas ārstēšana.....	31
1.5.3. Vidējas/smagas Greivsa orbitopātijas ārstēšana.....	32
1.5.4. Redzi apdraudošas Greivsa orbitopātijas ārstēšana.....	34
2. MATERIĀLI UN METODES.....	35
3. REZULTĀTI	36
3.1. Pacientu vecuma un dzimuma sadalījums	36
3.2. Klīniskās aktivitātes skalas (KAS) datu analīze	37
3.3. Terapijas taktikas analīze atbilstoši klīniskās aktivitātes skalai	39
3.4. Glikokortikoīdu terapijas shēmu analīze	40
3.5. Kuņģa skābi mazinošo medikamentu lietošana	41

4. DISKUSIJA	42
4.1. Dzimuma un vecuma sadalījums	42
4.2. Korelācija starp vecuma grupām un slimības klīnisko aktivitāti	42
4.3. Slimības aktivitāte un tai atbilstoša terapija	43
4.4. Terapijā pielietotās glikokortikoīdu shēmas	44
4.5. Gastrointestinālā trakta aizsardzība	45
4.6. Pieejamo datu trūkums slimības vēsturēs	45
4.7. Selēna lietošana.....	46
SECINĀJUMI	47
IETEIKUMI	47
PATEICĪBAS	48
LITERATŪRAS SARAKSTS	49
PIELIKUMS.....	55

KOPSAVILKUMS

Greivsa slimība ir relatīvi bieži sastopama endokrinoloģiska patoloģija un Greivsa orbitopātija ir visbiežākā šīs slimības izpausme ārpus vairogdziedzera. Greivsa orbitopātija ir saistīta ar būtisku dzīves kvalitātes pasliktināšanos un tā var būt par iemeslu redzes zudumam, tādēļ būtiska ir adekvāta šīs slimības ārstēšana.

Pētījuma uzdevumi bija noskaidrot, vai glikokortikoīdu terapija tiek piemērota pacientiem ar klīniski aktīvu Greivsa slimību (atbilstoši slimības vēsturēs fiksētajiem simptomiem un pazīmēm), kādi ir glikokortikoīdu ievades ceļi un kādas ir to ievades shēmas. Tāpat uzdevums bija salīdzināt 2000.g. un 2015.,2016. gadā pielietotās terapijas stratēģijas un izstrādāt ieteikumus, kas ļautu objektīvāk novērtēt pacientu klīnisko ainu un līdz ar to arī izvēlēties optimālāku terapiju. Pētījuma galvenais mērķis bija noskaidrot, cik lielā mērā pētījumā iekļauto pacientu ārstēšana atbilst literatūrā pieejamajai informācijai par adekvātu terapijas taktiku Greivsa orbitopātijas gadījumā.

Materiāli un metodes: pētījuma ietvaros retrospektīvi tika analizētas to 64 Greivsa orbitopātijas pacientu slimības vēstures, kas 2000., 2015. un 2016. gadā ārstējušies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā. Datu analizē tika izmantotas Spīrmena rangu korelācijas, izmantota SPSS 22. versija.

Rezultāti: Netika atrasta statistiski ticama korelācija starp Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti un dažādām sieviešu ($p=0,919$) un vīriešu ($p=0,421$) vecuma grupām. 12 no 64 pacientiem slimība bija klīniski aktīva, glikokortikoīdu terapiju saņēmuši 11 no tiem. Glikokortikoīdu terapiju kopumā saņēmuši 49 no 64 pacientiem, bet klīniski aktīva slimība bija tikai 11 no šiem pacientiem, kamēr 38 pacientiem tā bija neaktīva. 2000. gadā bieži pielietota terapijas shēma ir intravenoza glikokortikoīdu ievadīšana 3 sekojošas dienas pēc kārtas, pēc tam terapiju turpinot perorāli (16 no 21 pacienta). 2015., 2016. gadā pacienti glikokortikoīdu terapiju saņem intravenozi un pēc individualizētas shēmas. Netika atrasta statistiski ticama korelācija starp Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti un saņemto glikokortikoīdu kumulatīvo devu ($p=0,588$). 18 no 48 glikokortikoīdu terapijas pacientiem saņēmuši kādu kuņģa skābi mazinošo medikamentu.

Secinājumi: lielākā daļā no Greivsa orbitopātijas pacientiem, kas saņem glikokortikoīdu terapiju, ir ar klīniski neaktīvu slimību, kas, iespējams, skaidrojams ar nepilnīgu simptomu un pazīmju fiksēšanu medicīniskajā dokumentācijā. Saņemtās glikokortikoīdu terapijas shēmas atšķiras no literatūras avotos aprakstītajām shēmām un tās ir mainījušās, salīdzinot 2000. ar 2015.,2016. gadu.

Atslēgas vārdi: Greivsa slimība, orbitopātija, glikokortikoīdi, ārstēšana.

SUMMARY

Evaluation of different autoimmune orbitopathy treatment strategies for patients with Graves' orbitopathy

Author: Elza Cīrule, Scientific supervisor: MD Kristīne Geldnere

Graves' disease is the most prevalent autoimmune disorder and Graves' orbitopathy is the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease. Graves' orbitopathy can be sight-threatening and, since it is a disease that can significantly impair the quality of life, proper treatment is crucial.

The main tasks of the study are as follows: to determine, whether the patients for glucocorticoid therapy are selected on the basis of disease activity (according to documented signs and symptoms in case reports); to evaluate glucocorticoid administration routes and regimens; to identify differences between treatment strategies comparing year 2000 and years 2015, 2016; provide recommendations for more objective assessment of patients and better decision-making on optimal treatment strategies. The main objective is to evaluate the extent to which the treatment schemes of the patients included in this study complies with the recommendations for the treatment of Graves' orbitopathy that is available in literature.

Materials and methods: this was a retrospective study. There were 64 patients with Graves' orbitopathy included in this study who underwent treatment in Centre of Endocrinology of Pauls Stradins Clinical University Hospital. Spearman rank-order correlations were used to analyze the data with SPSS 22nd version.

Results: a statistically significant correlation between clinical activity score and various women ($p=0,919$) and men ($p=0,421$) age groups was not found. 12 of 64 patients had clinically active disease and 11 of them received glucocorticoid therapy. There were 49 of 64 patients who received glucocorticoid therapy, but clinically active the disease was for only 11 of them while 38 patients had clinically inactive Graves' orbitopathy. The most common glucocorticoid therapy protocol in year 2000 was intravenous glucocorticoid administration for 3 consecutive days, following with peroral therapy (16 of 21 patients). In years 2015, 2016 glucocorticoids were received only through intravenous route, treatment plans were individualized. A statistically significant correlation between clinical activity score and cumulative dose of glucocorticoids was not found ($p=0,588$). 18 of 48 patients who received glucocorticoid therapy, also received gastric acid-suppressive therapy.

Conclusions: patients for glucocorticoid therapy are not selected on the basis of disease activity and it could be explained by missing data about signs and symptoms in medical records. Therapy used for the patients included in this study differs from recommendations found on

literature sources. Treatment strategies in year 2000 differs from schemes used in years 2015, 2016.

Keywords: Graves' disease, orbitopathy, glucocorticoids, treatment.

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

- cAMP – cikliskais adenozinmonofosfāts (ang. - *cyclic adenosine monophosphate*)
- EUGOGO - Eiropas Greivsa orbitopātijas grupa (ang. – *European Group of Graves' Orbitopathy*)
- fT3 – brīvais trijodtironīns
- fT4 – brīvais tiroksīns
- GAG - glikozaminoglikāni
- GAG – glikozaminoglikāni
- GK - glikokortikoīdi
- GO – Greivsa orbitopātija
- Gy - Greji
- IF – interferons
- IGF – insulīnam līdzīgais augšanas faktors (ang. - *insulin-like growth factor*)
- IL – interleikīns
- KAS – klīniskās aktivitātes skala
- kg - kilograms
- mg - miligrams
- MHC - audu saderības komplekss (ang. - *major histocompatibility complex*)
- mRNS – matricas ribonukleīnskābe
- p/o – *per os*
- PSKUS - Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
- RANTES - signālmolekula ar nosaukumu “aktivācijas regulēta, normālu T šūnu ekspresēta un sekretēta” (ang. - *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*)
- T3 – trijodtironīns
- T4 – tiroksīns
- TGF – transformējošais augšanas faktors (ang. - *transforming growth factor*)
- Th – līdzētājšūnas
- TNF - audzēja nekrozes faktors (ang. - *tumor necrosis factor*)
- TSH - tireotropais hormons

IEVADS

Greivsa slimība (GS) ir relatīvi bieži sastopama saslimšana endokrinoloģiskajā un vispārējā internās medicīnas klīniskajā praksē, un tā ir cēlonis 50-80% no visiem hipertireozes gadījumiem (Brent, 2008). Greivsa slimība ir autoimūna slimība, tomēr pretēji lielākajai daļai autoimūno slimību tās gadījumā netiek izraisīts autoimūnās slimības mērķa audu bojājums. Greivsa slimības gadījumā imunoloģiskā reakcija, kas vērsta pret TSH receptoriem, izraisa to stimulāciju un pastiprinātu vairogdziedzera hormonu veidošanos. (Bhatti, Dutton, 2014) Greivsa slimība var izpausties arī ārpus vairogdziedzera, kā rezultātā rodas arī ādas un acu slimības izpausmes (Salvi et al., 2013). Greivsa orbitopātija, kas pazīstama arī kā vairogdziedzera acu slimība, autoimūna orbitopātija un distireoīda/vairogdziedzera asociēta orbitopātija (Bodh et al., 2012), ir visbiežāk sastopamā Greivsa slimības izpausme ārpus vairogdziedzera (Melcescu et al., 2014). 60-70% Greivsa slimības pacientu ir kāda no Greivsa orbitopātijas izpausmēm (Bahn, 2010; Soeters et al., 2011). Distireoīda redzes nerva neiropātija ir redzes nerva funkcijas traucējumi, kas attīstās līdz pat 5% Greivsa orbitopātijas pacientu un ir redzi apdraudoša komplikācija (McKeag et al., 2007).

Tā kā Greivsa orbitopātija būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti un smagos gadījumos var būt arī par iemeslu redzes zudumam (Stan, Bahn, 2010), tad būtiska ir adekvātas ārstēšanas taktikas izvēle. Greivsa orbitopātijas ārstēšanai joprojām nav specifiskas terapijas. Vidēji smagas un smagas saslimšanas aktīvā fāzē, kā arī redzi apdraudošas Greivsa orbitopātijas ārstēšanas pamata metode ir imūnsistēmas nomākšana, izmantojot intravenozos glikokortikoidus. Kad ar imūnsupresīvās terapijas palīdzību ir sasniegta slimības neaktīvā fāze, lielākajai daļai pacientu ir nepieciešamas rehabilitācijas operācijas, lai novērstu iepriekš esošā orbitālas audu iekaisuma radītās sekas (Salvi et al., 2013; Bartalena et al., 2016).

Latvijas medicīniskajos periodiskajos izdevumos trūkst publikāciju par Greivsa orbitopātiju un tās ārstēšanas tendencēm Latvijā. Šī iemesla dēļ šajā pētījumā tika izvērtētas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā pielietotās Greivsa orbitopātijas pacientu terapijas taktikas, vēlāk tās tika salīdzinātas ar ārzemju literatūras avotos pieejamo informāciju par optimālu šīs slimības ārstēšanu.

Darba uzdevumi:

- 1) salīdzināt kā atšķiras pielietotā terapijas taktika 2000. gadā ar 2015. un 2016.gadā pielietotajām terapijas metodēm;

- 2) noskaidrot, vai glikokortikoīdu terapiju saņem pacienti, kuriem, atbilstoši medicīniskajā dokumentācijā fiksētajiem simptomiem un pazīmēm, ir klīniski aktīva Greivsa orbitopātija;
- 3) noskaidrot, kādas glikokortikoīdu terapijas shēmas tiek pielietotas Greivsa orbitopātijas pacientu ārstēšanā;
- 4) balstoties uz literatūras avotos iegūstamo informāciju un iegūtajiem rezultātiem, izstrādāt ieteikumus, kas ļautu objektīvāk novērtēt Greivsa orbitopātijas pacientu klīnisko ainu pirms un pēc terapijas.

Darba mērķis ir noskaidrot, cik lielā mērā pacientu ārstēšanā pielietotās terapijas metodes atbilst literatūras avotos pieejamajai informācijai par optimālu ārstēšanu Greivsa orbitopātijas gadījumā.

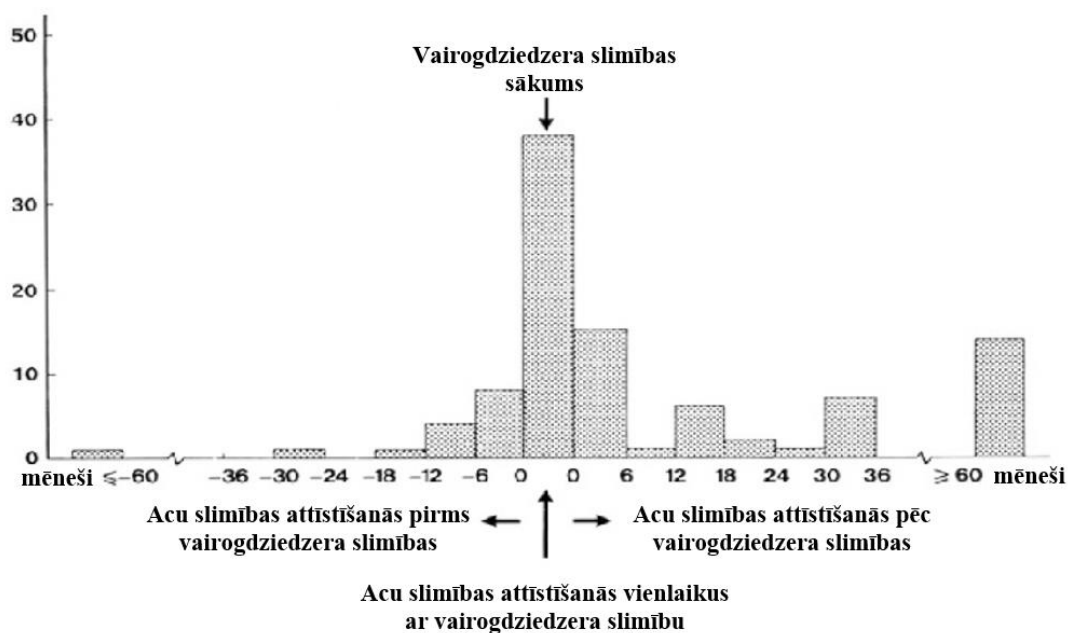
1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Greivsa orbitopātijas epidemioloģija un riska faktori

1.1.2. Epidemioloģija

Pasaulē vidēji Greivsa orbitopātiju (GO) gada laikā sastop 16 sievietēm un 3 vīriešiem uz 100'000 iedzīvotāju vispārējā populācijā (Maheshwari, Weis, 2012; Hiromatsu et al., 2014; Davies, 2015). Vidējais sastopamības biežums ir 0,25% Amerikas Savienotajās Valstīs, bet Eiropā 0,1-0,3% (Hiromatsu et al., 2014). Rietumeiropas valstīs GO prevalence pēdējo 10 gadu laikā ir kritusies, un tas tiek skaidrots ar smēķētāju īpatsvara samazināšanos (Wiersinga, Kahly, 2010). Citi faktori, kas varētu mazināt GO prevalenci, ir lielāka izpratne par Greivsa orbitopātiju Greivsa slimības pacientiem un labāka vairogdziedzera disfunkcijas laboratoriskā diagnostika. (Lazarus, 2012)

GO parasti attīstās vienlaikus ar hipertireozi, kaut arī GO var attīstīties gan pirms, gan pēc tās (Hiromatsu et al., 2014). 40% gadījumu šīs patoloģijas attīstās vienlaikus, 20% GO sastopama pirms, bet vēl 20% gadījumu tā sastopama pēc hipertireozes attīstības. Pārējos gadījumos GO attīstās pēc hipertireozes ārstēšanas, visbiežāk pēc terapijas ar radioaktīvo jodu (Davies, 2015). GO un hipertireoze viens otram pievienojas 18 mēnešu laikā 60-85% pacientu (Hiromatsu et al., 2014), tomēr visbiežāk tas notiek jau 6 mēnešu laikā (Eichhorn et al., 2010). Līdz pat 10% GO slimnieku sākotnēji ir eitireoīdi vai hipotireoīdi (Eckstein et al., 2009; Davies, 2015).



1.1. att. Saistība starp Greivsa hipertireozes un Greivsa orbitopātijas attīstību laikā (Adaptēts no Lazarus, 2012)

GO pacienti ir vecāki par Greivsa slimības (GS) pacientiem bez orbitopātijas (vidējais vecums ir attiecīgi 46,4 gadi un 40,0 gadi) (Hiromatsu et al., 2014). Greivsa orbitopātijas sastopamības biežumam ir raksturīgi divi pīķi kā sievietēm, tā arī vīriešiem un abos gadījumos sievietēm šie pīķi ir 5 gadus ātrāk par vīriešiem (sievietēm 40-44 gadi un 60-64 gadi; vīriešiem 45-49 gadi un 65-69 gadi). Vecākiem pacientiem biežāk ir smagas slimības formas (Eichhorn et al., 2010; Hiromatsu et al., 2014). Savukārt bērniem GO sastopama reti – 0,1% gadījumu uz 100'000 pirms pubertātes vecuma un 0,3% gadījumu uz 100'000 pēc pubertātes vecuma (Hiromatsu et al., 2014).

GO kopumā biežāk ir sastopama sievietēm, tomēr vīriešiem biežāk ir sastopamas smagas slimības formas. Sieviešu un vīriešu sastopamības biežuma attiecības vieglas orbitopātijas gadījumā ir 9,3 pret 1; vidējas – 3,2 pret 1; bet smagas – 1,4 pret 1. (Maheshwari, Weis, 2012; Hiromatsu et al., 2014)

Trūkst datu par prevalences un klīniskās ainas atšķirībām starp rasēm, tomēr tiek uzskatīts, ka baltādainajiem ir lielāka iespēja saslimt ar GO (Wiersinga, Kahly, 2010; Maheshwari, Weis, 2012). Pastāv būtiskas atšķirības starp eksoftalmometrijas mērījumu rezultātiem dažādām rasēm. Šīs atšķirības rodas, jo dažādu rasu pārstāvjiem ir atšķirīga orbītas anatomiskā uzbūve – mazas eksoftalmometrijas vērtības ir aziātiem; vidējas vērtības – baltādainajiem, bet lielas vērtības – melnādainajiem. Interpretējot klīniskajos izmeklējumos iegūtos datus, būtiski ir ņemt vērā katrai rasei atšķirīgās klīniskās normas. (Migliori, Gladstone 1984; Bartlett, Jaanus, 2007; Wiersinga, Kahly, 2010)

25% GS pacientu ir klīniski redzamas GO izpausmes, ja netiek ņemtas vērā plakstiņu pazīmes (40% pacientu, ja plakstiņu pazīmes tiek ņemtas vērā) (Maheshwari, Weis, 2012; Hiromatsu et al., 2014). Tomēr, ja arī klīniski GO izpausmes nav novērojamas, tad veicot attēldiagnostiskos izmeklējumus orbītām (ultrasonogrāfija, datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse) izmaiņas konstatē ievērojami lielākam skaitam, pat 2/3 pacientu (Bahn, 2010; Eichhorn et al., 2010; Davies, 2015). 85-95% pacientu raksturīga bilaterāla acu iesaiste, bet tā var būt asimetriska, it sevišķi eitireoīdiem vai hipotireoīdiem pacientiem (Eckstein et al., 2009; Eichhorn et al., 2010).

1.1.2. Riska faktori

Galvenie GO attīstības vai progresijas riska faktori ir etniskā piederība, dzimums, radioaktīvā joda terapija un vairogdziedzera funkcijas traucējumi (hipertireoze un hipotireoze). Būtiska loma ir arī orbītas sienu anatomiskajām īpatnībām, kā arī smēķēšanai (Khalilzadeh,

2011). Literatūrā minēti arī tādi riska faktori, kā TSH receptoru autoantivielu titru līmenis serumā un augsta T3 koncentrācija serumā pirms ārstēšanas (Hiromatsu et al., 2014).

Smēķēšana ir viens no būtiskākajiem GO attīstības un progresijas riska faktoriem, jo:

- 1) GO prevalence ir lielāka starp GS pacientiem smēķētājiem, nekā GS pacientiem nesmēķētājiem;
- 2) smēķētājiem GO gaita ir smagāka;
- 3) smēķētājiem ir lielāks GO progresijas vai attīstības risks pēc radioaktīvā joda terapijas;
- 4) smēķēšana aizkavē vai pasliktina imūnsupresīvās terapijas efektivitāti GO gadījumā;
- 5) lielāka GO prevalence ir bērniem no valstīm, kurās novēro augstāku pusaudžu smēķēšanas prevalenci (iespējama ir arī pasīvās smēķēšanas loma);
- 6) redzes dubultošanās un *proptosis* risks ir zemāks pacientiem, kas iepriekš smēķējuši, nekā pašlaik smēķējošajiem pacientiem (Wiersinga, Kahly, 2010).

GO attīstības risks ir proporcionāls dienā izsmēķēto cigarešu skaitam (Prummel, Wiersinga, 1993). Smēķētājiem ir ievērojami lielāks risks nekā smēķēt pārtraukušajiem, tādēļ smēķēšanas atmešana ir būtiska gan GO primārajā, gan sekundārajā, gan terciārajā profilaksē (Wiersinga, Kahly, 2010).

Pasīvās smēķēšanas loma attiecībā uz GO attīstības risku ir netieši izvērtēta veicot aptauju par GO sastopamības biežumu bērniem Eiropas valstīs. Noskaidrojās, ka valstīs, kurās smēķēšanas prevalence >25% , bērni zem 10 gadu vecuma sastāda 52% no bērnu vecuma GO pacientu skaita. Tikmēr valstīs, kurās smēķēšanas prevalence ir zemāka, bērni zem 10 gadu vecuma veido tikai 19% no kopējā bērnu vecuma GO pacientu skaita. (Krassas et al., 2005)

Smēķēšana ir saistīta ar daudzām autoimūnām slimībām. Iespējams, ka tas skaidrojams ar smēķēšanas izraisītu nespecifisku T-limfocītu aktivācijas nomākumu, NK-šūnu skaita samazināšanos un traucējumiem humorālajā un celulārajā imunitātē. Spēcīgā saistība starp smēķēšanu un GO attīstību norāda uz to, ka būtiski ir arī vēl citi faktori – tieša cigarešu toksīnu iedarbība un trauma, ko rada karstuma pārvade no *sinus ethmoidalis* uz *lamina papyracea* (plānā orbītas mediālā siena). (Bahn, 2010)

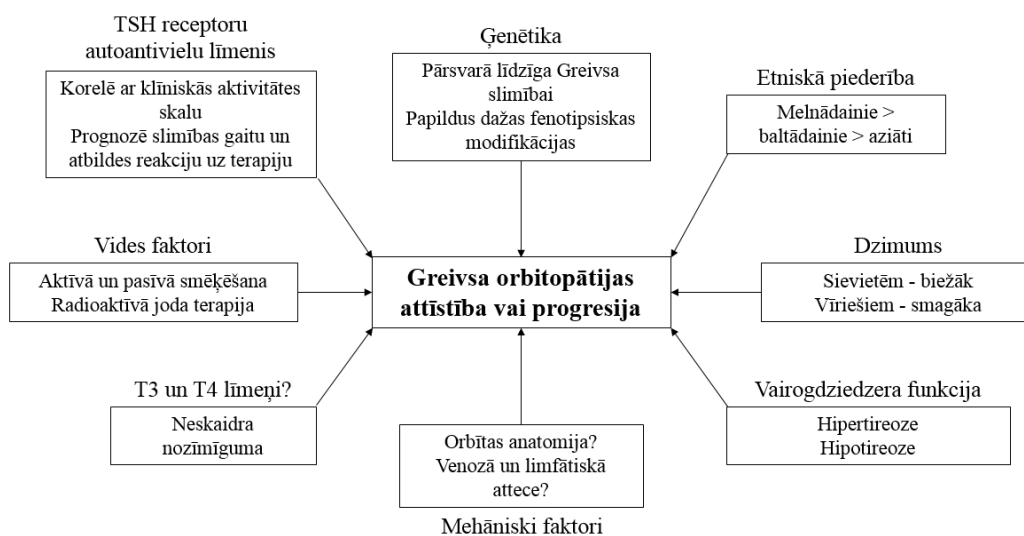
Ir noskaidrots, ka eiropiešiem, kas slimo ar autoimūnu hipertireozi, ir augstāka GO prevalence nekā ar autoimūnu hipertireozi slimojošajiem aziātiem (attiecīgi 42% un 7,7%). Eiropiešiem ir arī 6,4 reizes augstāks GO attīstības risks (Tellez et al., 1992). Arī slimības smaguma pakāpe aziātiem kopumā parasti ir vieglāka, tomēr aziātiem biežāk attīstās redzi apdraudoša GO ar redzes nerva neiropātiju. Tas, iespējams, skaidrojams ar to, ka aziātiem

anatomiski ir raksturīgas seklākas orbītas un šaurāka orbītas virsotne. (Hiromatsu et al., 2014; Bahn, 2015)

Pie GO bioķīmiskajiem riska faktoriem pieder vairogdziedzera disfunkcija, TSH receptoru autoantivielas serumā (Stan, Bahn, 2010). Būtiska GO terapijas sastāvdaļa ir vairogdziedzera funkcijas korekcija, jo gan hipertireozei (plakstiņu retrakcija), gan hipotireozei (šķidrums retence retrobulbārajos audos) ir negatīva ietekme uz GO klīnisko gaitu (Davies, 2015). Tāpat arī TSH receptoru autoantivielu līmenis ir neatkarīgs GO attīstības un progresijas riska faktors, un pacientiem ar augstākiem autoantivielu titriem ir raksturīga smagāka slimības gaita (Eckstein et al., 2006). Vienprātības nav par to, vai vairogdziedzera hormonu līmeņi (T3 un/vai T4) ietekmē GO attīstības iespējamību (Stan, Bahn, 2010; Lazarus, 2012).

Individuālās anatomiskas īpatnības orbītas kaulu struktūrā (orbītas forma, tilpums), kā arī venozajā un limfātiskajā attecē varētu predisponēt GS pacientus GO attīstībai (Bahn, 2010). Kā viena no šādām anatomiskajām īpatnībām tiek minēts plats orbītas laterālās sienas leņķis, jo pacientiem ar GO šis leņķis ir platāks nekā pacientiem bez tās (Stan, Bahn, 2010). Tiek uzskatīts, ka šāda anatomiskā īpatnība ierobežo orbītas audu izplešanos (Khalilzadeh, 2011).

Radioaktīvā joda terapija palielina GO attīstības risku. Šāds risks galvenokārt ir lielāks pacientiem, kuri ir smēķētāji, kuriem ir iepriekš esoša un aktīva GO, kuriem ir izteikta hipertireoze (augsti brīvo vairogdziedzera hormonu un/vai TSH receptoru autoantivielu titri) un kuriem ir pēc radioaktīvās joda terapijas attīstījusies nekoriģēta hipotireoze. (Wiersinga, Kahly, 2010; Melcescu et al., 2014)



1.2. att. Greivsa orbitopātijas attīstības un progresijas riska faktori (Adaptēts no Stahn, Bahn, 2010)

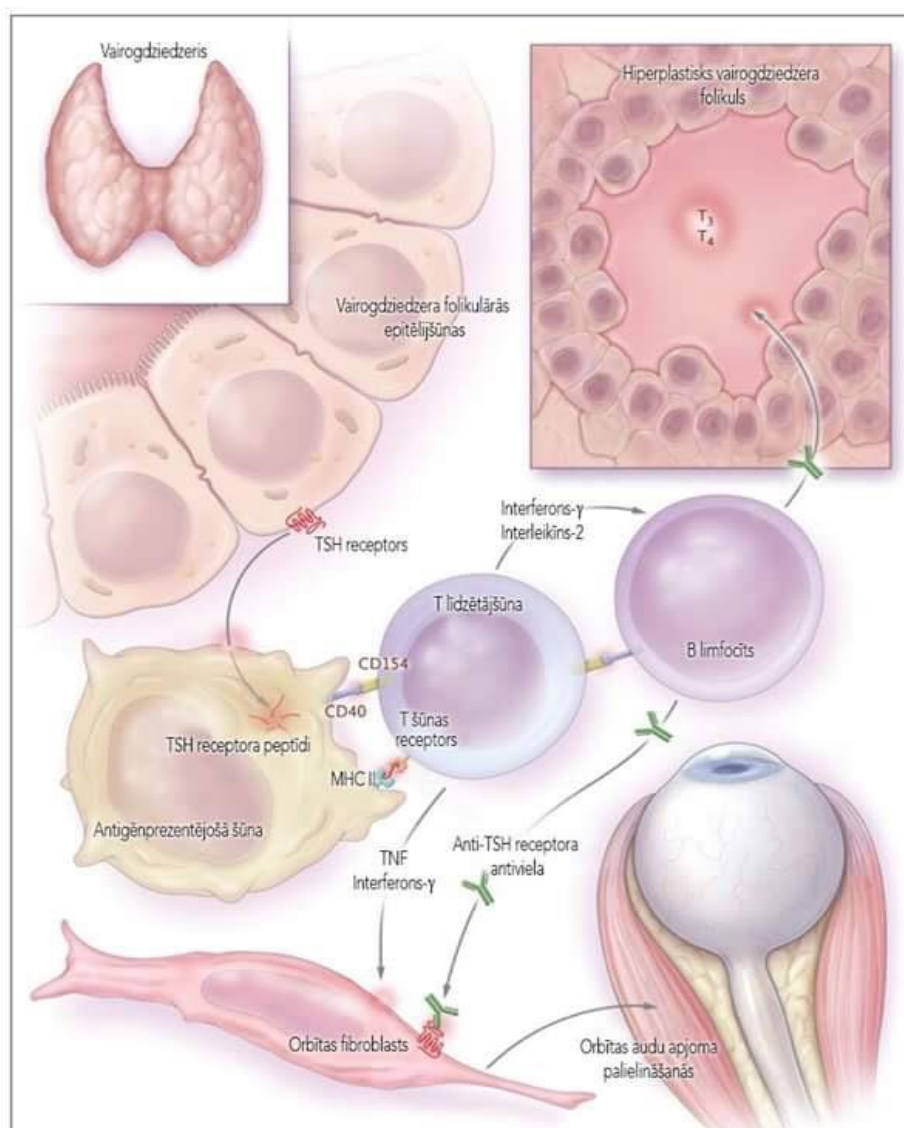
1.2. Greivsa orbitopātijas patoģenēze

GO ir kompleksa, iekaisīga acs orbītas slimība. Lai gan vienprātības par GO patoģenēzi joprojām nav, tiek uzskatīts, ka patoģenēzes pamatā ir nezināma iemesla dēļ attīstīties T-limfocītu tolerances zudums pret TSH receptoriem, kas ļauj attīstīties autoimūnai reakcijai pret šo receptoru. TSH receptors antigēnus prezentējošajās šūnās tiek internalizēts un degradēts, bet pēc tam šī receptora peptīdi tiek prezentēti Th-šūnām ar MHC II palīdzību. Th-šūnas aktivizējas, sekretē IL-2 un IF- γ un mijiedarbojas ar autoreaktīviem B-limfocītiem ar CD154-CD40 starpniecību. Šie citokīni ierosina B-limfocītu diferenciaciju par autoantivielas producējošām plazmas šūnām. Plazmas šūnu producētās autoantivielas ir vērstas pret TSH receptoriem un stimulē tos uz vairogdziedzera folikulārā epitēlija šūnu virsmas, izraisot šo šūnu hiperplāziju un stimulējot vairogdziedzera hormonu sintēzi. Tā kā TSH receptori ir atrodami arī uz orbītas fibroblastiem, tad arī šo receptoru stimulācija ar vienlaicīgu Th1-šūnu producēto IF- γ un TNF- α ierosina GO raksturīgās audu pārmaiņas retrobulbārajos audos. (Bahn, 2010)

Uz to, ka GO patoģenēzē nozīmīga loma ir TSH receptoriem un pret tiem vērstām autoantivielām, norāda:

- 1) GO sastopamības biežums ir lielāks neārstētiem GS pacientiem ar augstākiem TSH receptoru autoantivielu titriem;
- 2) TSH receptoru autoantivielas serumā ir nosakāmas, ja ne visiem, tad lielākajai daļai eitireoīdiem GO pacientiem;
- 3) TSH receptoru autoantivielas ir tieši saistītas ar GO smaguma pakāpi un aktivitāti;
- 4) TSH receptoru autoantivielām ir prognostiska nozīme GO klīniskajā gaitā (jo augstāki to titri, jo sliktāka prognoze);
- 5) palielinātu GO attīstības vai pasliktināšanās risku pēc radioaktīvā joda terapijas saista ar TSH receptoru autoantivielu līmeņa paaugstināšanās par 70% 6 mēnešu laikā pēc šīs terapijas;
- 6) TSH receptoru ekspresija orbītas taukaudos un saistaudos ir lielāka slimības aktīvajās nekā neaktīvajās stadijās (Wiersinga, 2011);
- 7) GS un GO bieži attīstās vienlaicīgi, kas norāda uz faktu, ka imūnās sistēmas aktivāciju izraisa antigēns, kas atrodas abās lokalizācijās (vairogdziedzerī un orbītas audos);
- 8) orbītas fibroblasti, adipocīti un preadipocīti pacientiem ar GO ekspresē vairāk TSH receptoru mRNS nekā veseliem cilvēkiem;
- 9) orbītas fibroblasti, adipocīti un preadipocīti pacientiem ar GO producē vairāk cAMP molekulu kā atbildes reakciju uz TSH nekā veseliem cilvēkiem;

10) ir veikti pētījumi uz dzīvnieku modeļiem, kas pierāda orbītas iekaisuma attīstību pēc TSH receptoru imunizācijas. (Davies, 2015)



1.3. att. Autoimunitātes attīstības modelis pret TSH receptoriem Greivsa orbitopātijas gadījumā, autoimunitātes sekas (Adaptēts no Bahn, 2010)

Orbītas fibroblasti ir vienas no galvenajām efektoršūnām GO gadījumā. Orbītā ir sastopamas divas atšķirīgas fibroblastu subpopulācijas: Thy-1+ un Thy-1- fibroblasti. (Kaumas et al., 2002; Smith et al., 2002; Bahn, 2010) Viena daļa orbītas fibroblastu (Thy-1- fibroblasti), kas tiek dēvēti par preadipocītiem, pēc to aktivācijas ar TSH receptoru autoantivielām, diferencējas par adipocītiem ar palielinātu TSH receptoru ekspresiju. Arī aktivēti T-limfocīti producē proadipogēnus prostaglandīnus, kas stimulē preadipocītu diferenciaciju nobriedušās tauku šūnās, palielinot audu apjomu.

Tikmēr citi orbītas fibroblasti uz kuru virsmas ir Thy-1 antigēns jeb CD90 tiek stimulēti ar citokīniem (aktivētas Th1-šūnas producē IF- γ un TNF- α , bet orbītas audos esošie makrofāgi

- IL-1) un tajos palielinās prostaglandīna E2 un hidrofilās hialuronskābes sintēze, kas akumulējas starp ekstraokulāro muskuļu šķiedrām un orbītas taukaudos, palielinot to apjomu.

Orbītas fibroblasti producē arī TGF- β , kas vienlaikus stimulē gan hialuronskābes produkciju, gan Thy-1+ orbītas fibroblastu diferenciāciju par miofibroblastiem, kuriem ir loma fibrozes attīstībā vēlīnās slimības stadijās. (Bahn, 2010)

Tātad no iepriekš minētā izriet, ka tas, vai orbītas fibroblasti ir Thy-1 pozitīvi vai negatīvi, attiecīgi nosaka slimības miofibroblastisko vai lipofibroblastisko fenotipu. Orbītas fibroblastu relatīvā proporcija nosaka to, kura no izpausmēm dominēs – taukaudu vai muskuļu apjoma palielināšanās, kā arī nosaka fibrozes attīstības pakāpi. (Koumas et al., 2003)

CD154 ekspresija uz T-limfocītu virsmas ļauj tiem tieši mijiedarboties ar orbītas fibroblastu CD40, kā rezultātā veidojas CD154-CD40 tiltiņi un tas stimulē IL-1 veidošanos orbītas fibroblastos. Adipocīti un fibroblasti izdala IL-6, kas stimulē B-limfocītu nobriešanu par plazmas šūnām un stimulē anti-TSH receptoru autoantivielu produkciju. (Bahn, 2010)

Tomēr ne tikai TSHR un pret tiem vērstām autoantivielām ir iespējama loma GO patoģenēzē. Nozīme ir arī IGF-1 receptoriem, kas atrodas uz orbītu fibroblastu virsmas. Tā kā pēc IGF-1 receptora bloķēšanas ar monoklonālām antivielām tiek panākta hemokīnu IL-16 un RANTES produkcijas samazināšanās, tad tiek uzskatīts, ka šo vielu veidošanās tiek mediēta caur IGF-1 receptora aktivāciju. IL-16 un RANTES produkciju veicina aktivētu T-limfocītu un citu mononukleāro šūnu migrāciju uz orbītas audiem. (Bahn, 2010; Smith, 2010; Wiersinga, 2011) Ir pierādīta TSH receptoru un IGF-1 receptoru signālceļu mijiedarbība (ang. - *cross talk*). Šo signālceļu aktivizācijas rezultāts ir hialuronskābes sintēze. (Wiersinga, 2011; Krieger et al., 2015)

Joprojām aktuāla ir Kriss 1970-to gadu sākumā izvirzītā hipotēze par to, ka GO ierosinošais faktors ir tireoglobulīna akumulācija un depoziņu veidošanās orbītas audos. Pēc šīs hipotēzes izvirzīšanas ir bijuši daudzi pētījumi, kas gan atbalsta, gan noliedz šo teoriju. Fakti, kas varētu liecināt par tireoglobulīna lomu GO patoģenēzē ir:

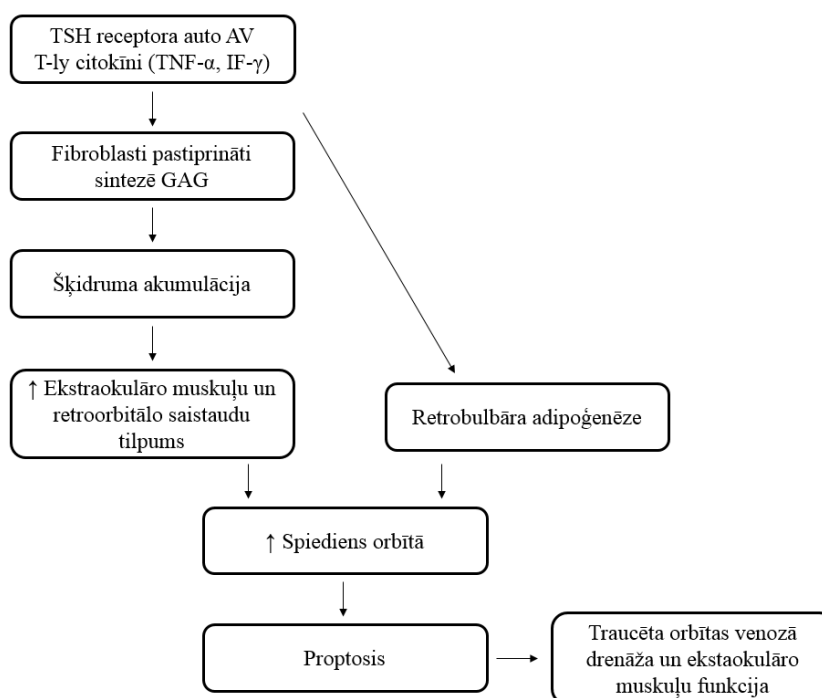
- 1) neskartas tireoglobulīna molekulas ir konstatētas GO pacientu orbitālajos audos;
- 2) pacientiem ar Greivsa hipertireozi seruma tireoglobulīna līmenis korelē ar orbitopātijas prevalenci un smaguma pakāpi;
- 3) GO pacientiem seruma tireoglobulīna līmenis korelē ar TSH receptoru autoantivielu titriem serumā;
- 4) cirkulācijā un vairogdziedzerī esošās tireoglobulīna autoantivielas varētu saistīties arī ar tireoglobulīnu orbītas audos, kaut gan imūnie kompleksi orbītas audos nav atrasti.

redzes nerva neiropātijas attīstības risks (redzes zudums, krāsu redzes traucējumi, zīlīšu reakcijas izmaiņas).

Orbītas audu palielināšanās dēļ tiek nospiesti arī venozie asinsvadi, kā rezultātā tiek traucēta venozā attece, kas, visticamāk, ir periorbitālās tūskas attīstības iemesls. (Bahn, 2010; Davies, 2015).

Dažādas individuālās anatomiskās īpatnības, orbītas tilpums un forma, venozās drenāžas īpatnības, var palielināt GO klīnisko izpausmju risku. (Bahn, 2010)

Vienlaikus šķidruma uzkrāšanās ekstraokulārajos muskuļos veicina arī šo muskuļu disfunkciju, kas galvenokārt izpaužas kā nespēja relaksēties. Tas traucē arī ipsilaterālās puses antagonistu muskuļu darbību. Ja šī muskuļu disfunkcija ir asimetriska, tad pacientam klīniski attīstās redzes dubultošanās. (Wiersinga, Kahly, 2010)



1.5. att. Vienkāršota Greivsa orbitopātijas patoģenēzes shēma

1.3. Greivsa orbitopātijas klīniskā aina

1.3.1. Hipertireozes klīniskā aina

Lai gan līdz pat 20% gadījumu pastāv iespēja, ka Greivsa orbitopātija attīstās eitireoīdiem vai hipotireoīdiem pacientiem, tomēr visbiežāk Greivsa orbitopātija attīstās pacientiem ar Greivsa slimību, kas klīniski izpaužas ar hipertireozi (Lazarus, 2012). Hipertireozei ir raksturīgs plašs klīnisko simptomu un pazīmju spektrs, kas apkopots 1.1. tabulā (Walker et al., 2014; Ross, 2016).

1.1. tabula

Hipertireozes klīniskā aina – pazīmes un simptomi

Pazīmes	Simptomi
Bieži sastopams Svara zudums par spīti normālai vai palielinātai apetītei Karstuma intolerance Palpitācijas Elpas trūkums Nemiers, emocionāla labilitāte Nogurums Svīšana Trīce	Svara zudums Trīce Palmāra eritēma Sinusa tahikardija Plakstiņa retrācija, ciešs skatiens
Retāk sastopams Osteoporozē (lūzumi, auguma saīsināšanās) Caureja, steatoreja <i>Angina pectoralis</i> Potīšu tūska Uzбудinājums, psihoze Muskuļu vājums Nieveze Alopēcija, vitiligo Amenoreja/oligomenoreja Neauglība, spontānie aborti Libido samazināšanās, impotence Pastiprināta asarošana	Struma ar auskultējamu sistolisku troksni ¹ Infiltratīva deropātija ¹ Ātriju fibrilācija ² Sistoliska hipertenzija/ palielināts pulsa spiediens Sirds mazspēja ² Hiperrefleksija Proksimāla miopātija Bulbāra miopātija ²
Reti sastopams Vemšana Apātija Anoreksija Astmas paasinājums Disfāģija (strumas dēļ)	Limfadenopātija Zirnekļveida dzimumzīmes <i>Onicholysis</i> Hiperpigmentācija Ginekomastija

1 – raksturīgs tikai pacientiem ar Greivsa slimību; 2 – raksturīgs galvenokārt vecākiem pacientiem

1.3.2. Greivsa orbitopātijas simptomi

Vairāk kā 70% GO pacientu attīstās pārmaiņas izskatā, kas ir saistītas ar plakstiņu retrakciju, acu izspiešanos (*proptosis*) un periorbitālu tūsku (Wiersinga, Kahly, 2010). *Proptosis* var pavadīt spiediena sajūta aiz acīm. Periorbitāla tūska var maskēt *proptosis* un tā var būt grūtāk pamanāma (Davies, 2015). 40% pacientu attīstās simptomi, kas ir saistīti ar acs virsmas kairinājumu – graušanas sajūta acīs, fotofobija, pastiprināta acu asarošana.

Pacienti var atzīmēt dubultošanos, kas visbiežāk ir pēc pamošanās vai vakarpusē, kad acis ir nogurušas. Dubultošanās var parādīties arī brīžos, kad acis ir vērstas kādā no skatiena maksimālā pagrieziņa punktiem (uz augšu, uz leju, uz sāniem). Dažkārt dubultošanos pavada sāpes. Acu sāpes var būt gan miera stāvoklī, gan attīstīties pie acs ābola kustībām.

5% pacientu ir vizuāli traucējumi – miglošanās (plakumveida vai ģeneralizēta), izmaiņas krāsu percepcijā. Šādi simptomi liecina par redzes nerva iesaisti un redzes nerva neiropātijas attīstību.

Reti sastopama ir acs ābola subluksācija (0,1% gadījumu), kad acs ābols pārvietojas uz priekšu un atrodas plakstiņu priekšpusē (Wiersinga, Kahly, 2010).

1.3.3. Bieži sastopamās Greivsa orbitopātijas pazīmes

Visbiežāk sastopamā GO pazīme, kas raksturīga 90-98% pacientu, ir augšējā plakstiņa retrakcija. Augšējā plakstiņa retrakcijai GO gadījumā var būt vairāki iemesli – *proptosis*, pastiprināta *m. tarsalis superior* simpātiskā inervācija, ierobežota acs ābola kustība uz augšu, *m. levator palpebrae superioris* fibroze. (Ing, 2016) Tā kā augšējā plakstiņa retrakcija ir tik bieži sastopama, tad šīs pazīmes iztrūkuma gadījumos ir pamats apšaubīt GO diagnozi. (Wiersinga, Kahly, 2010; Ing, 2016)

Vienlaikus ar augšējā plakstiņa retrakciju bieži ir novērojama arī augšējā plakstiņa formas izmaiņšanās, kad acs plakstiņa izliekums visizteiktākais ir nevis acs centrā, bet ir nobīdīts vairāk laterāli (ang. – *lateral flare*). Šāds plakstiņa izskats ir gandrīz patognoms GO.

Citas bieži sastopamas pazīmes ir virspusējs punktveida keratīts, periorbitālo audu tūska un apsārtums, konjunktīvas tūska (*chemosis*) un apsārtums, kā arī izteiktas *glabella* līnijas (Wiersinga, Kahly, 2010). Par iespējamo *glabella* līniju vai krunku attīstīšanās iemeslu uzskata uzacu nolaidējmuskuļu hipertrofiju (*m. orbicularis oculi*, *m. corrugator supercilii*, *m. procerus*), lai kompensētu augšējā plakstiņa retrakciju (Ing, 2016).

Acs ābola izspiešanās uz āru (*proptosis* jeb *exophthalmos*) bieži ir vienlaikus kopā ar apakšējā plakstiņa retrakciju un šādiem pacientiem ir iespējama nepilnīga acs plakstiņu aizvēršanās (*lagophthalmos*).

Pacientiem var būt arī ierobežots acu kustību apjoms vienā vai vairākos virzienos (Wiersinga, Kahly, 2010).

1.3.4. Retāk sastopamas Greivsa orbitopātijas pazīmes

Retāk klīniskajā praksē var novērot citas mīksto audu iesaistes pazīmes – augšējo limbisko keratokonjunktivītu, *caruncle* un *plica* iekaisumu.

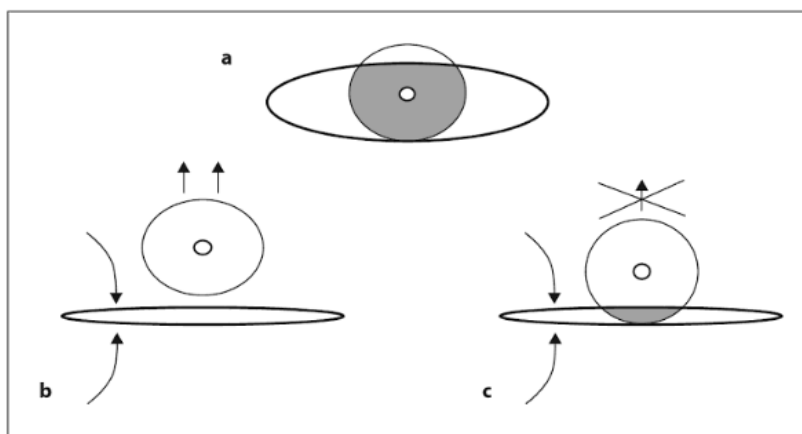
Redzes nerva neiropātijas pazīmes (redzes pasliktināšanās, krāsu redzes izmaiņas) smagas slimības gadījumā ir sastopams 5% pacientu.

Radzenes bojājumi un tās izčūlošanās attīstās tikai tad, kad ir traucēta radzenes aizsardzība. (Bartalena et al., 2016) GO gadījumā vairāki faktori predisponē radzenes bojājuma attīstībai. Tie ir:

- 1) platas acu spraugas;
- 2) *proptosis*;
- 3) reta acu mirkšķināšana;
- 4) plakstiņu retrakcija;
- 5) *lagophthalmos*;
- 6) vājš Bella fenomens;
- 7) pastiprināta asaru iztvaikošana, kā rezultātā pieaug asaru plēvītes osmolaritāte.

(Bahn, 2010; Bartalena et al., 2016)

Bella fenomens ir aci aizsargājošs reflekss, kura laikā, aizverot plakstiņu, acs pagriežas uz augšu un uz āru (skat. 1.6. attēlu). Lai gan šis reflekss iztrūkst 10% no populācijas, tomēr pacientiem ar GO ir lielāks šī refleksa iztrūkuma risks, jo šiem pacientiem ir stingrs apakšējais taisnais acs muskulis, kas neļauj acij pagriezties uz augšu.



1.6. att. Acs aizvēšanās: *lagophthalmos* un Bella fenomēns (Wiersinga, Kahly, 2010)

A – Atvērta acs. B – Nepilnīga plakstiņu aizvēšanās (*lagophthalmos*), bet nav radzenes ekspozīcijas, jo Bella fenomēns ir labs un acs ābols rotē uz augšu. C - Nepilnīga plakstiņu aizvēšanās (*lagophthalmos*), Bella fenomēns ir traucēts, tādēļ ir radzenes ekspozīcija un palielinās radzenes bojājuma risks.

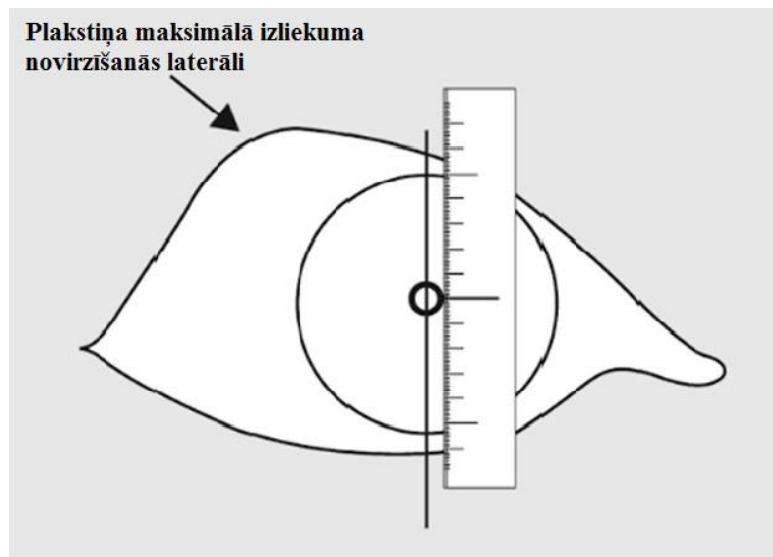
Vēlīnās slimības stadijās var attīstīties plakstiņa noslīdējums (*ptosis*). *Ptosis* nav tipiska agrīna slimības manifestācija, un pacientiem ar agrīnu šādu manifestāciju ir apsverama vienlaikus esoša *myasthenia gravis*. Reti var attīstīties arī diverģējošā šķielēšana. (Wiersinga, Kahly, 2010)

1.4. Greivsa orbitopātijas diagnostika

1.4.1. Klīniskā izmeklēšana

Visbūtiskākais GO diagnostikā ir rūpīga pacienta anamnēzes ievākšana un fizikālā izmeklēšana, pievēršot uzmanību pacienta sūdzībām un fizikālās izmeklēšanas atradnei, kas norāda uz hipertireozi un GO (skat. iepriekš nodaļā “Greivsa orbitopātijas klīniskā aina”).

Plakstiņu retrakcijas novērtēšanai izmanto lineālu, mērījumus veicot pa līniju, kas iet caur zīlītes viduspunktu, neatkarīgi no plakstiņa izliekuma īpatnībām. Gan augšējā, gan apakšējā plakstiņu retrakcija tiek izteikta milimetros, kā atskaites punktus ņemot attiecīgi augšējo un apakšējo *limbus* (skat. 1.7. attēlu). Normā pieaugušam cilvēkam augšējais plakstiņš nosedz *limbus* un normā tā pozīcija ir -2mm. (Wiersinga, Kahly, 2010)



1.7. att. Plakstiņu retrakcijas novērtēšana (Adaptēts no Wiersinga, Kahly, 2010)

Attēlā dotajā piemērā gan augšējā, gan apakšējā plakstiņa retrakcija ir +1mm.

Lagophthalmos un Bella fenomens tiek novērtēts, lūdzot pacientam aizvērt acis. *Proptosis* objektīvizēšanai izmanto eksoftalmometriju. Visbiežāk tiek izmantots Hertel eksoftalmometrs. (Barrio-Barrio et al., 2015) *Proptosis* lielums tiek noteikts kā tangenta lielums milimetros starp radzenes maksimālā izvirzījuma vietu un orbītas kaula laterālo stūri (Bērziņa et al., 2002). Radzenes bojājumu var novērtēt veicot tiešu radzenes apskati, izmantojot spraugas lampu. Labākai radzenes bojājumu vizualizācijai izmanto tās iekrāsošanu ar fluorescīnu. (Bartalena, 2015)

Redzes nerva bojājuma klīniskai izvērtēšanai tiek noteikts redzes asums, krāsu redze, redzes lauki un tiek veikti elektrofizioloģiskie izmeklējumi (redzes potenciāli). Pacientam ar redzes nerva bojājumu fundoskopijas laikā var būt redzama redzes nerva diska tūska vai atrofija. Asimetriska zīlīšu reakcija uz gaismu var tikt novērota asimetriskas vai unilaterālas slimības gadījumā. (McKeag et al., 2007; Jonathan, 2015)

Ekstraokulāro muskuļu izvērtēšanai pielieto Hesa karti un Lancaster testu, binokulārās redzes izvērtēšana jāveic redzes lauka 30° diapazonā ar un bez prizmas (Bērziņa et al., 2002).

1.4.2. Seruma marķieri

Vienlaikus ar vairogdziedzera funkcijas novērtēšanu (TSH, fT4 un fT3 līmeņa noteikšanu), ir nepieciešama arī TSH receptoru autoantivielu noteikšana serumā, jo tām ir būtiska loma GO patoģenēzē. Šobrīd tiek izmantoti divi testi - TBII (*TSH-binding inhibitor immunoglobulin*) un TSI (*thyroid-stimulating immunoglobulin*). TBII gadījumā tiek noteikta autoantivielu klātbūtne, bet šis tests nespēj atšķirt stimulējošās autoantivielas no bloķējošajām.

Savukārt TSI tests tās spēj atšķirt, nosakot šo antivielu spēju vai nespēju ierosināt cAMP produkciju. TSI tests ir arī sensitīvāks un noder gadījumos, kad ir sagaidāms zems TSH receptoru autoantivielu līmenis. TSI testa priekšrocība ir arī tā labā korelācija ar slimības klīnisko aktivitāti. (Kamath et al., 2012; Winter et al., 2013)

1.4.3. Attēldiagnostika

Lai gan GO diagnoze galvenokārt tiek balstīta uz klīnisko atradni un laboratoriskajiem izmeklējumiem, tomēr būtiska loma tajā ir arī attēldiagnostikai. Attēldiagnostikas metodes GO gadījumā tiek izmantotas neskaidras klīniskās ainas gadījumos, lai izvērtētu ekstraorbitālo muskuļu un taukaudu apjoma palielināšanos un lai izslēgtu citas patoloģijas. Tās tiek izmantotas arī tādēļ, lai izvērtētu redzes nerva neiropātiju un plānotu ķirurģisko iejaukšanos. (Goncalves et al., 2012)

Datortomogrāfijas (DT) izmeklējums ir galvenā attēldiagnostikas metode, kas tiek izmantota GO pacientiem. Tās galvenās priekšrocības atšķirībā no citām metodēm ir izmeklējuma precizitāte, izvērtējot orbītas virsotni un kaulu struktūras. Tā kā par redzes nerva kompresijas galveno riska faktoru GO gadījumā tiek uzskatīta audu sablīvēšanās tieši orbītas virsotnē, tad DT izmeklējums ļauj savlaicīgi identificēt pacientus ar redzes nerva neiropātijas risku. Tomēr DT nav tik laba metode slimības aktivitātes izvērtēšanai un tās trūkums ir jonizējošā starojuma izmantošana izmeklējuma laikā, kas ierobežo šīs metodes biežu izmantošanu.

Magnētiskā rezonanse (MR), kā zināms, ir vislabākā izmeklēšanas metode mīksto audu izvērtēšanai, tādēļ GO gadījumā tā ir vislabāk piemērota slimības aktivitātes izvērtēšanai, kā arī gadījumos, kad nepieciešams izslēgt citas orbītas saslimšanas un stāvokļus. Atšķirībā no DT, MR nav tik piemērota metode orbītas kaulu struktūru izvērtēšanai. MR ir arī dārga, mazāk pieejama, izmeklējums ir laikietilpīgs un to nevar izmantot pacientiem ar implantētiem stimulatoriem vai noteikta veida metāliem.

Lai gan ultrasonogrāfija ir viegli veicama un pieejama, tās veikšanas laikā netiek izmantots jonizējošais starojums un tai ir zemas izmaksas, tomēr ir vairāki faktori, kas ierobežo ultrasonogrāfijas izmantošanu GO gadījumā. Tā, salīdzinot ar DT un MR, ir daudz mazāk informatīva, izvērtējot orbītas mugurējās daļas audus un orbītas virsotni, kā rezultātā šīs metodes pielietošanas loma GO diagnostikā un dinamikas izvērtēšana ir ievērojami mazāka. Ultrasonogrāfijas trūkums ir arī lielās atradnes interpretācijas atšķirības gan viena speciālista ietvaros, gan salīdzinot tās starp dažādiem speciālistiem. (Kirsch et al., 2009; Goncalves et al., 2012; Rabinowitz, Carrasco, 2012; Yen, 2016)

Citas izmeklēšanas metodes, kas varētu tikt izmantotas GO gadījumā ir krāsu doplerogrāfija, somatostatīna receptoru scintigrāfija un pozitronu emisijas tomogrāfija. Krāsu doplerogrāfija ļauj izvērtēt venozo sastrēgumu orbītas audos, kas ir viens no GO patoģenētiskajiem mehānismiem. Par venozo sastrēgumu liecina lēnā asiņu plūsma *v. ophthalmica superior*, kuras galvenais patoģenētiskais cēlonis ir audu sablīvēšanās orbītas virsotnē. (Walasik- Szemplińska et al., 2015) Šis izmeklējums arī ļauj noteikt asins plūsmas ātrumu *a. ophthalmica* un tās zarā *a. centralis retinae*, kas pacientiem ar aktīvu slimību ir ievērojami lielāka. Somatostatīna receptoru scintigrāfija un pozitronu emisijas tomogrāfija ļauj izvērtēt slimības aktivitāti, tomēr šo izmeklējumu specifiskuma trūkums, izmaksas un radioaktīvais starojums ierobežo šo metožu pielietojumu klīniskajā praksē. (Goncalves et al., 2012; Yen, 2016)

1.4.4. Autoimūnas orbitopātijas klasifikācija

Ir izstrādātas vairākas GO klasifikācijas sistēmas, kas ļauj šo slimību iedalīt smaguma pakāpēs. Pacientu klasifikācija pēc slimības smaguma pakāpēm ļauj ārstam veiksmīgāk izvēlēties pareizo terapijas taktiku.

1.4.4.1. NO SPECS klasifikācijas sistēma

1969. gadā tika izstrādāta NO SPECS klasifikācijas sistēma. Šīs GO smaguma pakāpes klasifikācijas sistēmas nosaukums ir abrīvētūra no GO simptomiem un pazīmēm angļu valodā:

N – No physical signs or symptoms (nav pazīmju vai simptomu)

O – Only signs (tikai pazīmes)

S – Soft tissue involvement (mīksto audu iesaiste)

P – Proptosis

E – Extraocular muscle involvement (ekstraokulāro muskuļu iesaiste)

C – Corneal involvement (radzenes iesaiste)

S – Sight loss (redzes zudums)

Vēlāk, 1977. gadā, šī klasifikācijas sistēma tika pilnveidota un kopš tā laika šī sistēma tiek plaši pielietota klīniskajā praksē (skat. 1.2. tabulu). Tomēr šī klasifikācijas sistēma neļauj spriest par slimības klīnisko aktivitāti un tās dinamiku, bet tā noder tikai slimības smaguma pakāpes novērtēšanai. Vēlāk, attiecīgi 2006. un 1999. gadā, uz NO SPECS klasifikācijas sistēmas bāzes tika izveidotas mūsdienās plaši izmantotas GO klasifikācijas sistēmas – VISA un EUGOGO. (Barrio-Barrio et al., 2015)

Modificēta NO SPECS klasifikācijas sistēma

Klase	Pakāpe	Ieteikumi pakāpes noteikšanai
0		Nav pazīmju vai simptomu
I		Tikai pazīmes
II		Mīksto audu iesaiste
	0	Nav
	a	Minimāla
	b	Vidēja
	c	Izteikta
III		<i>Proptosis</i>
	0	Nav
	a	3-4 mm virs augšējās normas
	b	5-7mm virs augšējās normas
	c	>8mm virs augšējās normas
IV		Ekstraokulāro muskuļu iesaiste (parasti ar dubultošanos)
	0	Nav
	a	Ierobežotas tikai izteiktas acu kustības
	b	Ievērojami traucētas acu kustības
	c	Acs ābola/-u fiksācija
V		Radzenes iesaiste
	0	Nav
	a	Punktveida radzenes bojājums
	b	Izčūlošana
	c	Apduļķošanās, nekroze, perforācija
VI		Redzes zudums (redzes nerva iesaistes dēļ)
	0	Nav
	a	Redzes diska bālums vai samazināšanās, redzes 20/20-20-60
	b	Tas pats, bet redzes asums 20/70-20/200
	c	Aklums, redzes asums <20/200

1.4.4.2. VISA klasifikācijas sistēma

VISA klasifikācijas sistēma tiek plašāk lietota Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā. Šī klasifikācijas sistēma pamatā ir četri slimības smaguma pakāpes parametri:

- 1) V (*vision*) – redze;
- 2) I (*inflammation/congestion*) - iekaisums/sastrēgums;
- 3) S (*starbismus/motility restriction*) - šķielēšana/acu kustību ierobežojumi;
- 4) A (*appearance/exposure*) - izskats/ekspozīcija.

VISA analizējamie parametri ne tikai ļauj novērtēt būtiskākās GO klīniskās pazīmes un simptomus, bet vienlaikus arī uzskatāmi parāda GO ārstēšanas prioritāšu secību (V→I→S→A). Katrs no analizējamajiem parametriem tiek izvērtēts atsevišķi, bet kopējais maksimālais iegūstamais punktu skaits ir 20, kas ļauj novērtēt gan kopējo slimības smagumu, gan katra atsevišķā parametra klīnisko smaguma pakāpi.

Redzes traucējumi, kas galvenokārt rodas redzes nerva kompresijas gadījumos, tiek analizēti novērtējot redzes asumu, krāsu redzi, redzes laukus, zīlīšu refleksus, redzes nerva disku un veicot elektrofizioloģiskos izmeklējumus (redzes potenciālus). Pacients var saņemt 0 punktus, ja redzes traucējumu nav, bet 1 punktu, ja redzes traucējumi ir.

Iekaisuma un sastrēguma objektīvākam novērtējumam tiek lietots VISA iekaisuma indekss. VISA iekaisuma indeksā tiek analizēti šādi parametri – *caruncle* tūska (0-1 punkts), *chemosis* (0-2 punkti), konjunktīvas apsārtums (0-1 punkts), plakstiņu apsārtums (0-1 punkts), plakstiņu tūska (0-2 punkti), retrobulbāras sāpes (miera stāvoklī: 0-1 punkts, skatiena maksimālā pagrieziņa punktos: 0-1 punkts), klīniskās ainas izmaiņas diennakts laikā (0-1 punkts). Kopumā maksimālais iegūstamais punktu skaits ir 10 punkti. Ja pacients saņem 0-4 punktus, tad tas norāda, ka pacients ir jāārstē konservatīvi. Ja pacients saņem vismaz 5 punktus vai pacientam ir iekaisuma simptomu un pazīmju progresija, tad pacientam ir nepieciešama agresīvāka terapija. Tātad šī klasifikācijas sistēma ne tikai ļauj novērtēt slimības smaguma pakāpi, bet arī ļauj spriest par tās aktivitāti.

Starbismus un acu kustību traucējumu gadījumā maksimālais iegūstamais punktu skaits ir 6 (0-3 par redzes dubultošanos, 0-3 par acu kustību ierobežojumiem). Papildus tiek noteikts radzenes gaismas reflekss un tiek veikts prizmu aizklāšanas tests, šķielēšanas objektivizēšanai.

Pacientu sūdzības, kas liecina par izmaiņām izskatā, ir acu pietūkums un plakstiņu retrakcija. Objektīvajā izmeklēšanā ir jānosaka plakstiņu retrakcijas un redzamās sklēras apjoms, *lagophthalmos* un *proptosis*. Ekspozīcijas novērtēšanai ir svarīga iztaujāšana par acu kairinājuma simptomiem (asarošana, graušanas sajūta, fotofobija, sausuma sajūta), kā arī radzenes izmeklēšana ar spraugas lampas mikroskopiju. Kopumā vērtējot izskata un

ekspozīcijas pazīmes un simptomus pacients var saņemt no 0 līdz 3 punktiem. (Dolman, Rootman, 2006; Barrio-Barrio et al., 2015)

1.4.4.3. EUGOGO klasifikācijas sistēma

Eiropas Greivsa orbitopātijas grupas (EUGOGO – *European Group of Graves' Orbitopathy*) izstrādātā smaguma klasifikācijas sistēma tiek plašāk lietota Eiropā, un tā pārsvarā ir balstīta uz GO klīnisko pazīmju esamību vai neesamību. Šīs klasifikācijas ietvaros pacienti tiek iedalīti trīs kategorijās – pacienti ar vieglu GO, pacienti ar vidēju/smagu GO un pacienti ar redzi apdraudošu GO. (Barrio-Barrio et al., 2015)

Viegla GO: slimībai ir minimāla ietekme uz pacienta ikdienas dzīvi. Pacientiem parasti ir viena vai vairākas sekojošās pazīmes:

- 1) plakstiņu retrācija <2mm;
- 2) viegla mīksto audu iesaiste;
- 3) *proptosis* <3mm (virs dzimumam un rasei atbilstošās normas);
- 4) nav vai ir pārejoša dubultošanās;
- 5) acs kairinājuma simptomi samazinās lietojot lubrikantus.

Vidēja līdz smaga GO: pacientiem bez redzi apdraudošas GO, kuru acu slimība tik būtiski ietekmē ikdienas dzīvi, lai attaisnotu imūnsupresīvas (ja aktīva) vai ķirurģiskas (ja neaktīva) terapijas risku. Pacientiem parasti ir viena vai vairākas sekojošās pazīmes:

- 1) plakstiņu retrācija >2mm;
- 2) vidēja līdz smaga mīksto audu iesaiste;
- 3) *proptosis* \geq 3mm (virs dzimumam un rasei atbilstošās normas);
- 4) dubultošanās (pastāvīga vai periodiska).

Redzi apdraudoša GO: pacientiem ar redzes nerva kompresijas neiropātiju vai radzenes neatgriezenisku bojājumu. Retos gadījumos arī acs ābola subluksācija, smaga oftalmoplēģija (sasalusī acs (ang. – *frozen eye*)), dzīslenes krokas un redzes aptumšošanās pie pozu maiņas norāda uz redzi apdraudošu GO un šādi stāvokļi prasa tūlītēju terapiju.

Tāpat kā NO SPECS klasifikācijas sistēma, arī EUGOGO klasifikācijas sistēma ļauj novērtēt tikai slimības smaguma pakāpi, tādēļ šo sistēmu ir nepieciešams lietot kombinācijā ar klīniskās aktivitātes skalu. (Barrio-Barro et al., 2015; Bartalena et al., 2016)

1.4.4.4. Autoimūnas orbitopātijas aktivitātes novērtēšana

Slimības aktivitātes novērtēšanai ir būtiska loma adekvātas terapijas izvēlē, jo aktīvas slimības gadījumā dominē iekaisums un līdz ar to ir paredzama laba atbildes reakcija uz

pretiekaisuma terapiju. Neaktīvas slimības gadījumā iekaisuma procesa nav vai tas ir maz izteikts, tāpēc pretiekaisuma terapija ir nelietderīga. (Shah, 2011; Maheshwari, Weis, 2012)

Šobrīd klīniskajā praksē lieto 1997. gadā Mourits et al. izstrādāto un vēlāk EUGOGO adaptēto klīniskās aktivitātes skalu, kas ļauj paredzēt imūnsupresīvās terapijas iznākumu un lietderību GO gadījumā. (Mourits et al., 1997; Barrio-Barrio et al., 2015)

1.3. tabula

Klīniskās aktivitātes skalas parametri

Klīniskā atradne	Punktu skaits
Retrobulbāras sāpes	0 – 1
Sāpes pie acu kustībām	0 – 1
Plakstiņu eritēma	0 – 1
Konjunktīvas injekcija	0 – 1
<i>Chemosis</i>	0 – 1
<i>Caruncle</i> tūska	0 – 1
Plakstiņu tūska	0 – 1
Kopā	0 – 2: neaktīva Greivsa orbitopātija 3 – 7: aktīva Greivsa orbitopātija

Papildus iepriekš aprakstītajiem klīniskās aktivitātes skalas parametriem, atkārtotas vizītes laikā (pēc 1-3 mēnešiem) pacientiem nepieciešama ir vēl trīs klīniskās aktivitātes parametru novērtēšana. Tie ir *proptosis* palielināšanās par vismaz 2mm, acu kustību apjoma samazināšanās $>8^{\circ}$ kādā no acu kustību virzieniem un redzes asuma samazināšanās (vismaz par vienu līniju Snellena tipa redzes tabulās). Par katru šo parametru ir iespējams saņemt vienu punktu, līdz ar to pacienti tiek vērtēti 10 punktu skalā un, ja pacients saņem vairāk kā 4 punktus, tad šādu GO ir pieņemts uzskatīt par klīniski aktīvu. (Barrio-Barrio et al., 2015)

1.5. Greivsa orbitopātijas ārstēšana

1.5.1. Vispārējie principi

Greivsa orbitopātijas terapijas mērķis ir pacienta redzes funkcijas saglabāšana un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošana.

Greivsa orbitopātijas pacientu ārstēšanas taktikas izvēle ir atkarīga no slimības smaguma pakāpes, aktivitātes, kā arī no tā, cik lielā mērā šī saslimšana ietekmē pacienta dzīves kvalitāti. Šī iemesla dēļ tiek rekomendēts klīniskajā praksē lietot Greivsa orbitopātijai specifiskas dzīves kvalitātes anketas, ar kuru palīdzību tiek novērtēta gan pacienta redzes funkcijas, gan pacienta vizuālā izskata izmaiņu ietekme uz pacienta dzīves kvalitāti. Dzīves kvalitātes novērtējuma anketas paraugs ir aplūkojams 2. pielikumā.

Visiem pacientiem ar Greivsa orbitopātiju ir nepieciešama:

- 1) riska faktoru korekcija
 - a. vairogdziedzera funkcijas korekcija;
 - b. smēķēšanas pārtraukšana;
- 2) lokāla terapija.

Vairogdziedzera funkcijas korekcijai var tikt izmantota medikamentozā terapija, ķirurģiskā un radioaktīvā joda terapija. Antitireoīdie medikamenti un tiroīdektomija paši par sevi neietekmē GO gaitu. (Bartalena et al., 2016) Toties radioaktīvā joda terapija var veicināt Greivsa orbitopātijas attīstību vai pasliktināt tās gaitu, tādēļ ir literatūras avoti, kas pacientiem ar smagu, klīniski aktīvu GO šādu terapijas metodi izvēlēties neiesaka (Davies, 2015). Tikmēr citos avotos atrodama informācija, ka radioaktīvā joda terapija ir tikpat laba hipertireozes korekcijas metode pacientiem ar GO kā antitireoīdie medikamenti vai ķirurģija, ja vien pacientiem ar riska faktoriem (skat. iepriekš nodaļā "Epidemioloģija un riska faktori") šī terapijas metode tiek lietota vienlaikus ar p/o prednizolona profilaksi. Standarta glikokortikoīdu (GK) lietošanas ilgums ir 3 mēneši, terapiju uzsākot 1-3 dienas pēc radioaktīvā joda terapijas uzsākšanas (sākuma deva ir 0,3 – 0,5mg/kg/dienā prednizolona 1 mēnesi, tad devu pakāpeniski samazinot nākamajos 2 mēnešos). Tomēr pēdējā laikā arvien biežāk parādās informācija par to, ka arī mazāku devu GK terapija ir efektīva (0,2mg/kg/dienā 6 nedēļas). (Stan et al., 2012; Bartalena et al., 2016)

Smēķēšanas un pasīvās smēķēšanas pārtraukšana ir saistīta ar labāku slimības iznākumu, tādēļ smēķētājiem ir jāpiedāvā piedalīties strukturētā smēķēšanas atmešanas programmā un pasīvajiem smēķētājiem ir jāiesaka izvairīties no dūmu kaitīgās ietekmes (Stan et al., 2012; Melcescu et al., 2014; Bartalena et al., 2016).

Lokālas terapijas metodes GO gadījumā tiek lietotas, lai pasargātu radzenes virsmu no bojājumiem un atvieglotu lokālos simptomus. Mākslīgās asaras bez konservantiem, kas lietotas ik 2-3 stundas dienas laikā, un viskozi gēli vai ziedes, kas lietoti pirms naktsmiera, samazina acu kairinājuma, sausuma un graušanas sajūtu, kā arī samazina fotofobiju. Acu kairinājumu samazina arī vēsas kompreses un saulesbrīļļu nēsāšana. Saulesbrīļļu lietošana arī pasargā acis no vēja, auksta gaisa un saules ietekmes. (Stan et al., 2012; Davies, 2015) Tāpat tiek rekomendēts naktsmiera laikā pacelt gultas galvgali un negulēt uz sejas (Davies, 2015). Botulīna toksīna injekcijas var tikt pielietotas, lai mazinātu augšējā plakstiņa retrakciju (injekciju veic *m. levator palpebrae superioris*) un šķielēšanu (injekcijas ekstraokulārajos muskuļos), tomēr šīs metodes efekts ir īslaicīgs (Uddin et al., 2002; Stan et al., 2012; Akbari et al., 2016). Dubultošanās korekcijai tiek izmantotas prizmas (Melcescu et al., 2014; Ing, 2016).

1.5.2. Viegla Greivsa orbitopātijas ārstēšana

Divām trešdaļām no pacientiem ar vieglu GO ir nepieciešama tikai lokāla terapija, jo 6 mēnešu laikā šie pacienti piedzīvo spontānu slimības remisiju (Stan et al., 2012), tādēļ šiem pacientiem piemērota ir aktīvas novērošanas taktika. Papildus terapijā šiem pacientiem var nozīmēt selēnu. Ir pierādījumi, ka selēna lietošana (100µg 2 reizes dienā vismaz 6 mēnešus) samazina acu simptomus, uzlabo pacienta dzīves kvalitāti un samazina GO progresiju (Marcocci et al., 2011). Tomēr joprojām neskaidrs ir jautājums, vai selēna terapija ir efektīva tiem pacientiem, kas nāk no ģeogrāfiskajām zonām, kur selēns ir atrodams pietiekamā daudzumā, jo iepriekš minētajā pētījumā galvenokārt piedalījās pacienti, kas nāk no vietām, kur selēna līmenis vispārējā populācijā ir ievērojami samazināts.

Kā jau iepriekš minēts, tad visiem pacientiem, ieskaitot pacientus ar vieglu GO, ir jāveic dzīves kvalitātes novērtējums. Ja pacientiem ar vieglu slimību ir ievērojami samazināta dzīves kvalitāte, tad arī šādiem pacientiem ir attaisnojama intravenoza (i/v) glikokortikoīdu (GK) terapijas pielietošana. (Bartalena et al., 2016)

Ja ir nepieciešams, stabilas un neaktīvas slimības gadījumā var veikt rehabilitācijas operācijas. Pie ķirurģiskām rehabilitācijas operācijām pieder orbītas dekompresijas operācijas, plakstiņu ķirurģija, šķielēšanas korekcijas operācijas un kosmētiskas periorbitālas operācijas. Orbītas dekompresijas operācijās priekšroka tiek dota minimāli invazīvām procedūrām. Dekompresija var tikt panākta palielinot orbītas tilpumu (dažādas pakāpes orbītas sienu izņemšana) un/vai veicot orbītas taukaudu ekscīziju. Pēc orbītas dekompresijas operācijas samazinās *proptosis*, sāpes, intraokulārais spiediens, kā arī samazinās šķielēšana un nepieciešamība pēc tās ķirurģiskas korekcijas. Ja šķielēšanas ķirurģiska korekcija ir

nepieciešama, tad to panāk veicot ekstraokulāro taisno muskuļu recesijas (muskuļa funkcija tiek samazināta, tas tiek atslābināts) un veicot retroekvatoriālas miopeksijas, bet reti ir nepieciešama acs slīpo muskuļu korekcija. (Bartalena et al., 2016) Plakstiņu ķirurģiska korekcija visbiežāk ir nepieciešama, lai koriģētu augšējā un/vai apakšējā plakstiņa retrakciju un vienlaikus panāktu labāku radzenes noseģšanu ar plakstiņiem, bet tā tiek veikta asimetrisku plakstiņu pozīciju korekcijas nolūkos. Augšējā plakstiņa retrakcijas korekcija tiek panākta veicot augšējo plakstiņu retraktoru recesijas operācijas (*m. levator palpebrae superioris* un *m. tarsalis superior*). Arī apakšējā plakstiņa korekcija var tikt panākta veicot retraktoru recesiju, bet biežāk apakšējā plakstiņā tiek ievietots kāds stingrāks materiāls (skrimslis vai cieto aukslēju materiāls), kas balsta apakšējo plakstiņu. (Stan et al., 2012) Augšējā plakstiņa korekciju var panākt arī ar plakstiņu pagarināšanas operāciju (Bartalena et al., 2016).

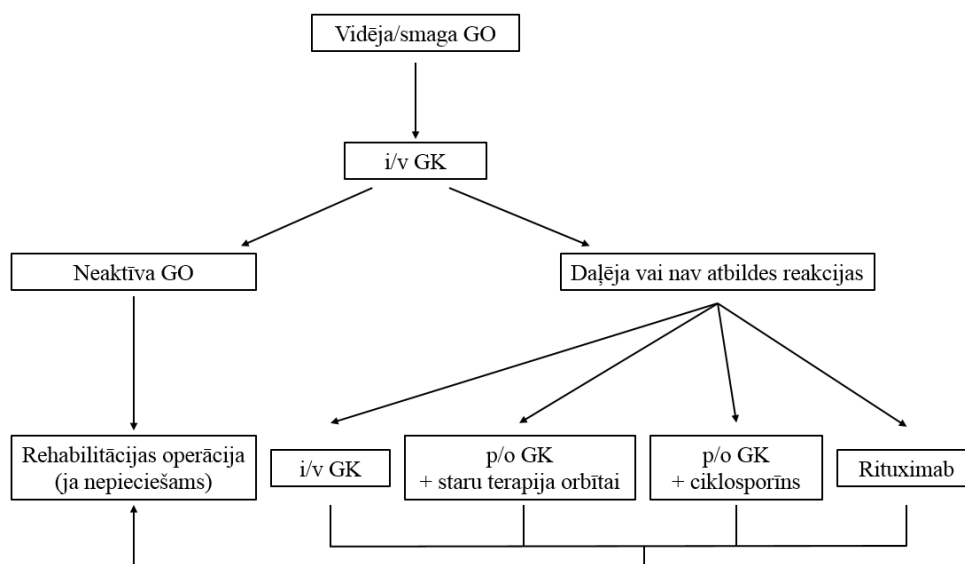
1.5.3. Vidējas/smagas Greivsa orbitopātijas ārstēšana

Vidējas/smagas un aktīvas GO gadījumā pirmās izvēles terapijas metode ir i/v GK terapija. Tās mērķis ir samazināt iekaisuma aktivitāti, tādēļ GK terapija ir pielietojama tikai klīniski aktīvas slimības gadījumā, bet tā nebūs efektīva neaktīvas, fibrotiskas GO gadījumā. I/v GK terapiju piemēro pulsa veidā, un šādas terapijas efektivitāte ir aptuveni 80%. Lai gan GK terapiju var lietot arī p/o, tomēr i/v terapija ir efektīvāka un tai ir mazāk nevēlamu blakusefektu. Standarta i/v metilprednizolona terapijas shēma ir 0,5mg vienu reizi nedēļā 6 nedēļas, bet pēc tam vēl 6 nedēļas pa 0,25g vienu reizi nedēļā (kumulatīvā deva ir 4,5g metilprednizolona). Augstāku devu terapija būtu piemērojama smagākiem slimības gadījumiem, tomēr GK pulsa terapiju nav ieteicams turpināt ilgāk par 12 nedēļām, kā arī nav ieteicams pārsniegt 8g metilprednizolona kumulatīvo devu. Tāpat atsevišķas devas nav ieteicams ievadīt secīgās dienās. (Zang et al, 2011; Stan et al, 2012; Bartalena et al, 2016) Terapijas laikā vienu reizi mēnesī ir nepieciešama aknu enzīmu un glikozes līmeņa kontrole, kā arī asinsspiediena monitorēšana. Tāpat terapijas laikā pacientiem būtu nepieciešams saņemt protonu sūkņu inhibitorus, lai samazinātu peptiskas čūlas risku, kā arī apsverama ir osteoporozes profilakse, it īpaši pacientiem ar vairākiem osteoporozes riska faktoriem. (Bartalena et al, 2016)

Ja pacientam ar aktīvu GO ir daļēja vai nepietiekama atbildes reakcija uz pirmās līnijas terapiju, tad ir vairākas otrās līnijas terapijas iespējas. Var pielietot atkārtotu i/v GK kursu, ja vien nav pārsniegta 8g kumulatīvā deva. Otra terapijas iespēja ir orbītas staru terapija (Bartalena et al., 2016), kas aktīvas slimības gadījumā samazina plakstiņu un konjunktīvas tūsku, kā arī uzlabo acs kustīgumu (Melcescu et al., 2014). Visbiežāk tiek izmantota 20 Gy kumulatīvā deva

vienai orbītai (visbiežāk devu sadala 10 devās un administrē 2 nedēļu laikā, bet devu var arī sadalīt 20 devās un administrēt vienu reizi nedēļā 20 nedēļu garumā) (Bartalena et al., 2016). Tā kā radiācijas terapija var inducēt vieglu un pārejošu acu simptomu pasliktināšanos, tad apstarošanas terapijas laikā ir nepieciešama mazu devu p/o GK lietošana, pēc tam devu pakāpeniski samazinot 3 mēnešu laikā (Melcescu et al., 2014). Trešā terapijas iespēja ir p/o GK un ciklosporīna kombinācija, bet ceturta – Rituximab terapija. Rituximab ir monoklonāla antivielā, kas vērsta pret B limfocītu CD20 molekulu, kas tiek ekspresēta uz nenobriedušu un nobriedušu B limfocītu virsmas, kā arī uz B atmiņas šūnām. Rituximab ir potenciāli jauna terapijas metode, jo šis medikaments varētu samazināt TSH receptoru autoantivielu produkciju. Tāpat Rituximab terapija varētu ietekmēt arī citas B limfocītu funkcijas, kas ir nozīmīgas GO patoģenēzē, piemēram, šis medikaments varētu ietekmēt B limfocītu antigēnprezentējošo funkciju un ietekmēt iekaisuma citokīnu produkciju tajos. (Salvi et al., 2013) Piektā terapijas iespēja ir pacientu novērošana, jo aktīvas GO klīnisko ainu var imitēt arī sastrēgums orbītas asinsvadu gultnē, radot plakstiņu tūsku un apsārtumu, konjunktīvas apsārtumu un *chemosis*. Šī iemesla dēļ nepieciešama atkārtota kritiska slimības aktivitātes izvērtēšana, un, iespējams, šādi pacienti ir jāārstē kā neaktīvas GO pacienti, veicot orbītas dekompresijas operāciju, kas varētu veicināt venozo atceci no orbītas audiem. Visu iepriekš minēto otrās līnijas terapijas metožu pielietojumu ir vērts apsvērt, jo trūkst pierādījumu par šo terapijas metožu efektivitāti. Lēmums par terapijas metodes izvēli ir jāpieņem individuāli, izvērtējot iespējamus ieguvumus un riskus.

Vidējas/smagas un neaktīvas GO, ja nepieciešams, ir iespējams veikt rehabilitācijas operācijas, kas jau aprakstītas pie vieglas GO ārstēšanas. (Bartalena et al., 2016)



1.8. att. Vidējas/smagas Greivsa orbitopātijas terapijas shēma (Adaptēts no Bartalena et al., 2016)

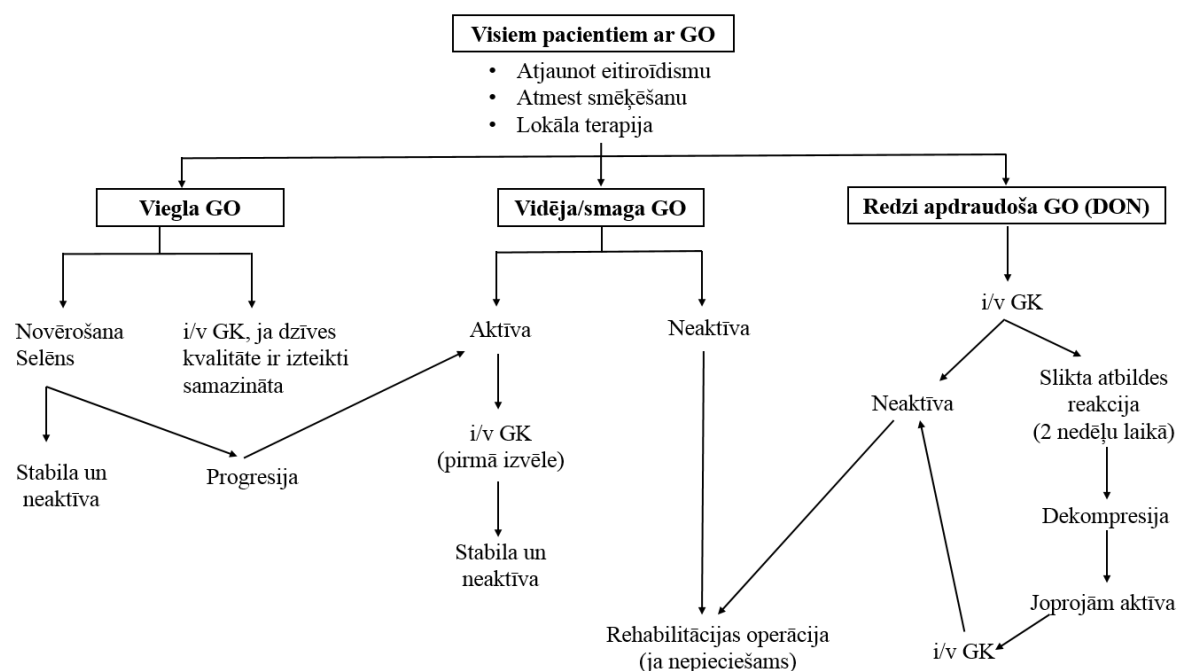
1.5.4. Redzi apdraudošas Greivsa orbitopātijas ārstēšana

Redzi apdraudoša GO ir medicīniska neatliekamība, un tai ir nepieciešama agrīna un agresīva ārstēšana.

Visbiežākais iemesls redzi apdraudošai GO ir redzes nerva kompresijas neiropātija, kuras gadījumā pirmās izvēles terapija ir ļoti augstu devu i/v GK terapija (500-1000mg vienu reizi dienā lēna infūza veidā trīs sekojošajās dienās). Otrās terapijas nedēļas laikā GK kursu var atkārtot. Ja atbildes reakcijas uz šo terapiju nav vai tā ir neliela, ir jāveic steidzama orbītas dekompresijas operācija.

Izteikta radzenes bojājuma gadījumos iesaka intensīvu (ik pēc stundas) topisku lubrikantu un antibiotiku lietošanu. Vēl terapijā pielieto mitrinošās kameras. Ja iepriekšējā terapija nav pietiekama, ir jāpielieto pagaidu metodes, kas nodrošina radzenes aizsardzību un plakstiņu aizvēršanos - blefarorafiju, tarsorafiju, radzenes līmi un botulīna toksīna injekcijas. Pret terapiju rezistentos gadījumos pielietojama orbītas dekompresijas operācija un i/v glikokortikoīdu terapija, bet neatgriezeniska radzenes bojājuma gadījuma ir nepieciešama radzenes transplantācija. (Verity, Rose, 2013; Matfin, 2014; Bartalena, 2015; Bartalena et al., 2016)

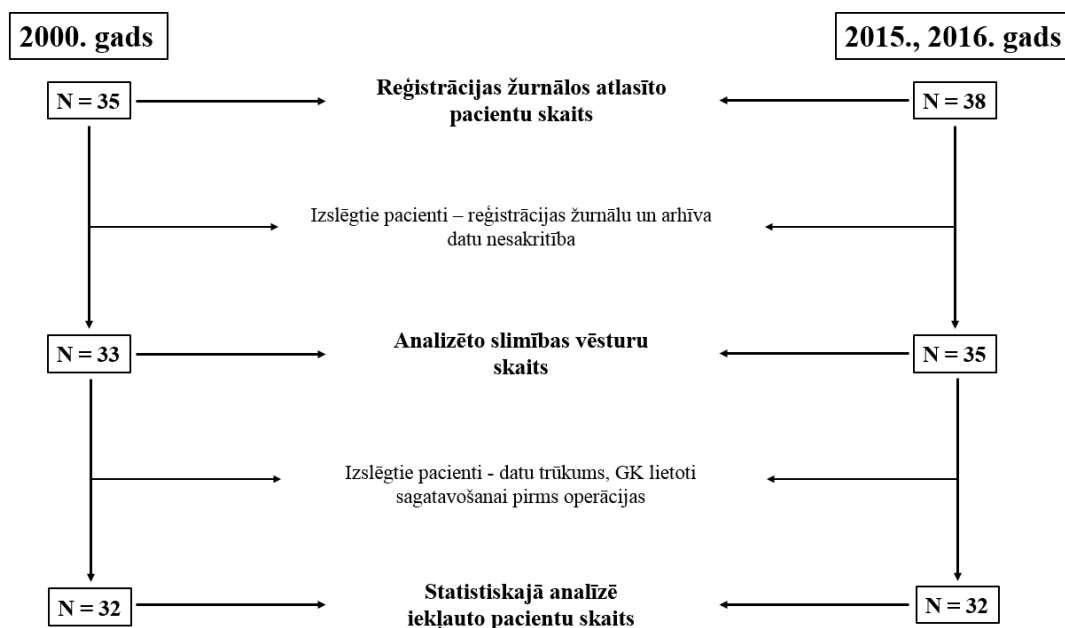
Neaktīvas slimības gadījumā pēc nepieciešamības pielieto ķirurģisko rehabilitāciju kā iepriekš. (Bartalena et al., 2016)



1.9. att. Greivsa orbitopātijas terapijas shēma (Adaptēts no Bartalena et al., 2016)

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījuma ietvaros retrospektīvi tika analizētas to pacientu slimības vēstures, kas ārstējušies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā 2000. gadā, kā arī 2015. un 2016. gadā. Pēc atlasēšanas procesa statistiskajā analizē tika izmantoti 64 pacientu dati, no kuriem 32 pacienti PSKUS Endokrinoloģijas centrā ir ārstējušies 2000. gadā, bet vēl 32 – 2015. un 2016. gadā.



2.1. att. Pētījumā analizēto pacientu slimības vēsturu atlasēšanas process

Lai meklētu sakarības starp klīniskās aktivitātes skalas datiem un dažādām vīriešu un sieviešu vecuma grupām, kā arī starp klīniskās aktivitātes skalas datiem un saņemto kumulatīvo glikokortikoīdu devu, tika izmantota Spīrmena rangu korelācijas analīze (*Spearman's rank-order correlation analysis*). Statistiskā analīze tika veikta izmantojot SPSS 22. versiju.

3. REZULTĀTI

3.1. Pacientu vecuma un dzimuma sadalījums

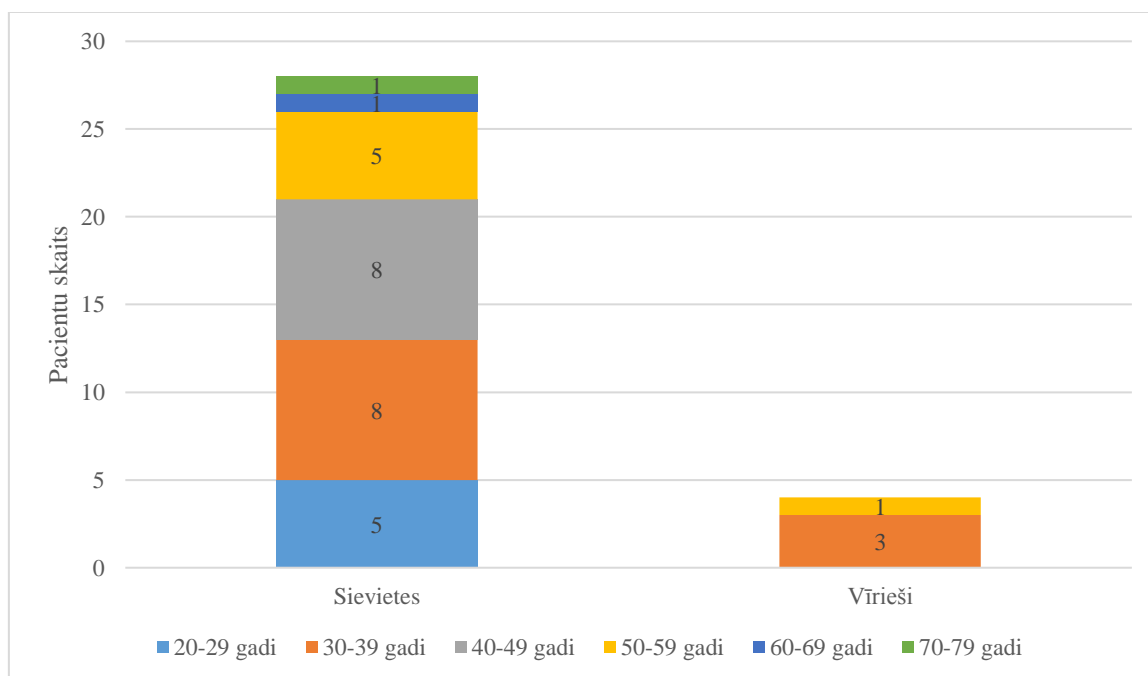
Pētījuma ietvaros statistiskajai analīzei kopumā tika pakļauti 64 pacientu dati, no kuriem 32 pacienti ārstējušies 2000. gadā, bet vēl 32 pacienti ārstējušies 2015. un 2016. gadā. No visiem analizētajiem pacientiem 50 bija sievietes un 14 bija vīrieši, attiecīgi 28 sievietes un 4 vīrieši 2000. gadā, bet 22 sievietes un 10 vīrieši 2015., 2016. gadā. Dati atspoguļoti 3.1. tabulā.

2000. gadā visvairāk sieviešu dzimuma pacientes bija sastopamas 30-39 gadu un 40-49 gadu vecuma grupās (8 sievietes katrā vecuma grupā) (skat. 3.1. attēlu), bet 2015. un 2016. gadā visvairāk sieviešu dzimuma pacientes bija sastopamas 40-49 gadu un 50-59 gadu vecuma grupās (8 sievietes katrā vecuma grupā) (skat. 3.2. attēlu).

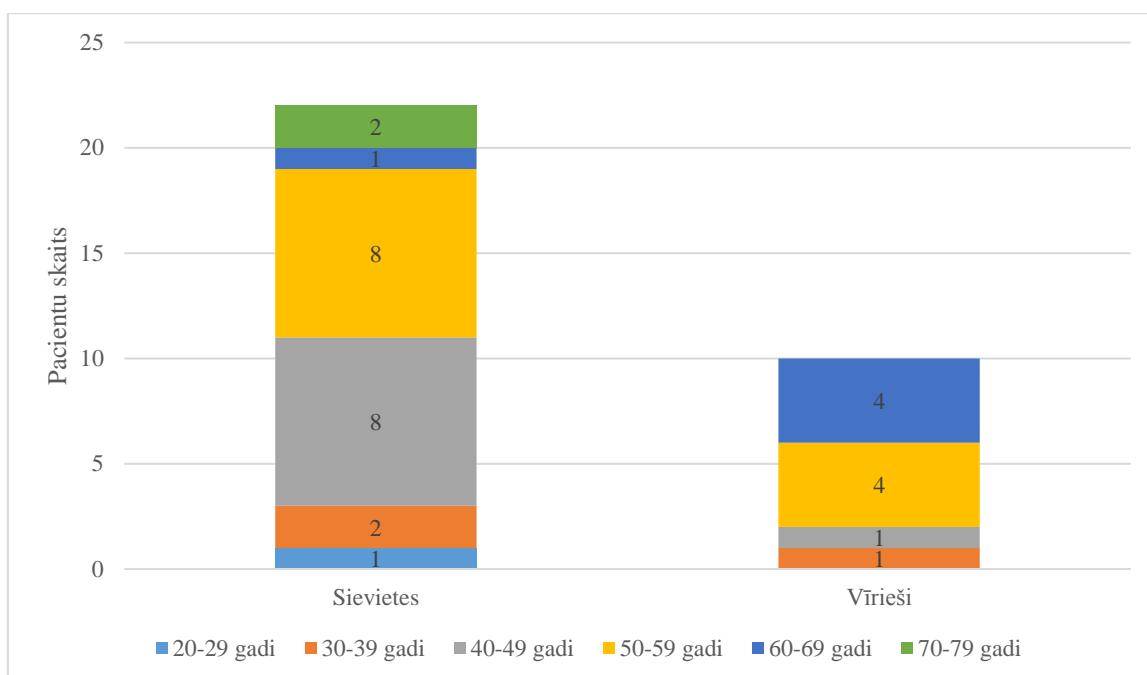
3.1. tabula

Pētījumā iekļauto pacientu skaits

	2000. gads	2015., 2016. gads	Kopā
Sievietes	28	22	50
Vīrieši	4	10	14
Kopā	32	32	64



3.1. att. 2000. gada pacientu sadalījums pa dzimuma un vecuma grupām



3.2. att. 2015. un 2016. gada pacientu sadalījums pa dzimuma un vecuma grupām

3.2. Klīniskās aktivitātes skalas (KAS) datu analīze

2000. gadā 28 pacientiem slimība bija klīniski neaktīva ($KAS < 3$), tostarp 24 sievietēm un 4 vīriešiem. Klīniski aktīva slimība bija 4 sievietēm ($KAS \geq 3$).

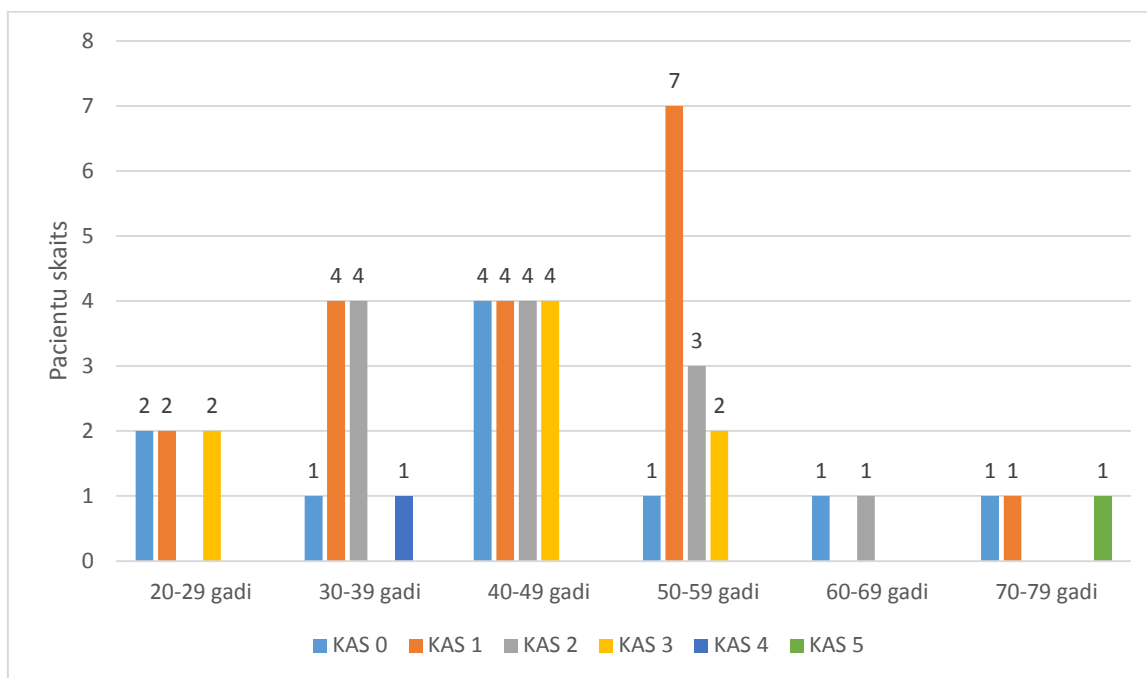
Starp 32 pacientiem, kas ārstēti 2015. un 2016. gadā, klīniski neaktīva slimība ($KAS < 3$) bija 24 pacientiem (16 sievietēm, 8 vīriešiem). Savukārt klīniski aktīva slimība ($KAS \geq 3$) bija 8 pacientiem, starp kuriem 6 bija sievietes, bet 2 bija vīrieši. Precīza pacientu klīniskās aktivitātes parametru analīze un to novērtējums ir atrodams 1. pielikumā.

3.2. tabula

Klīniskās aktivitātes skalas novērtējums

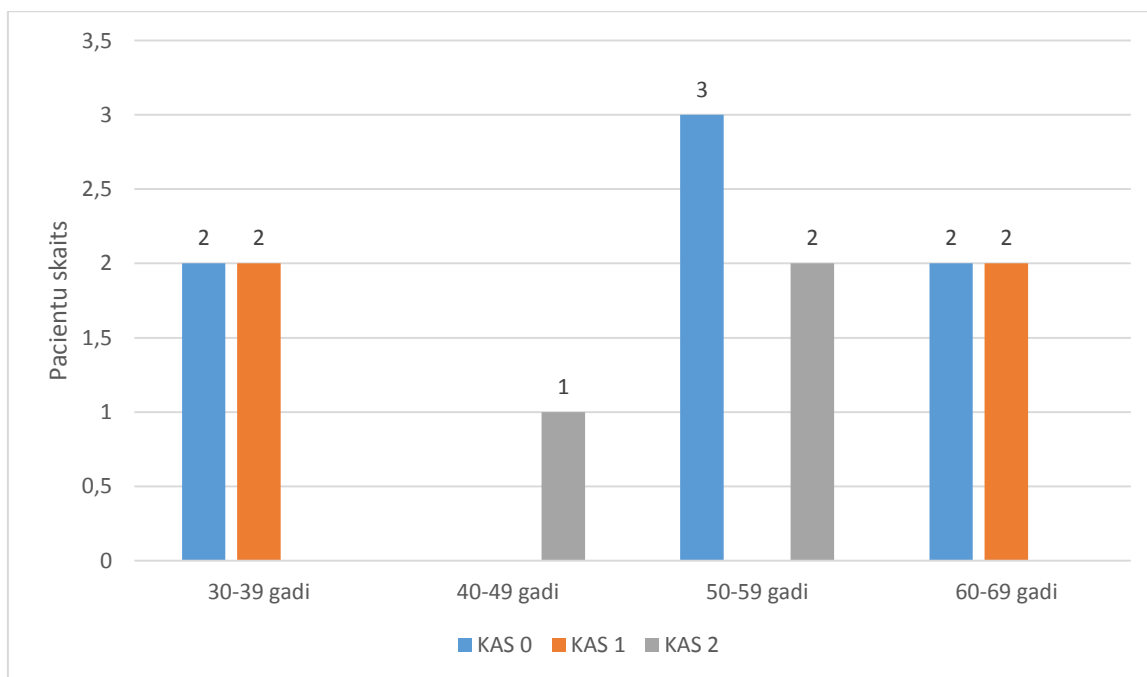
	2000. gads			2015., 2016. gads		
	♀	♂	Kopā	♀	♂	Kopā
KAS = 0	7	1	8	3	3	6
KAS = 1	11	2	13	7	2	9
KAS = 2	6	1	7	6	3	9
KAS = 3	4	0	4	4	1	5
KAS = 4	0	0	0	1	1	2
KAS = 5	0	0	0	1	0	1
KAS < 3	24	4	28	16	8	24
KAS ≥ 3	4	0	4	6	2	8

Statistiski ticama korelācija starp dažādām sieviešu vecuma grupām un Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti netika konstatēta ($p=0,919$).



3.3. att. Klīniskās aktivitātes skalas (KAS) punktu sastopamības biežums dažādās sieviešu vecuma grupās

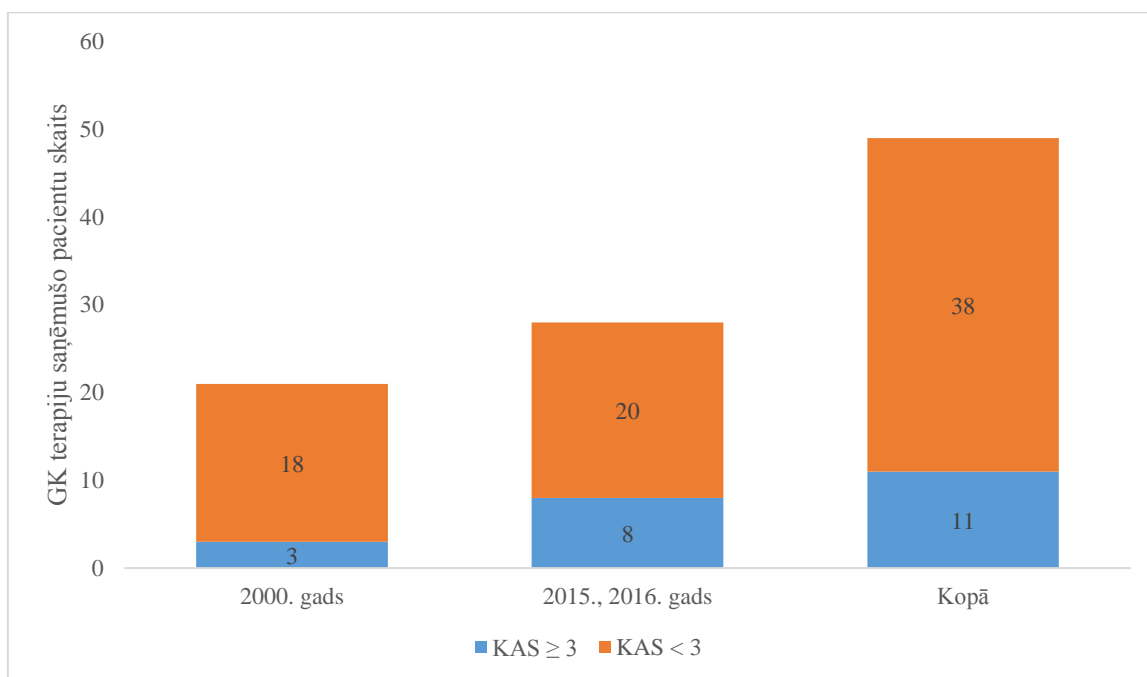
Statistiski ticama korelācija starp dažādām vīriešu vecuma grupām un Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti netika konstatēta ($p=0,421$).



3.4. att. Klīniskās aktivitātes skalas (KAS) punktu sastopamības biežums dažādās vīriešu vecuma grupās

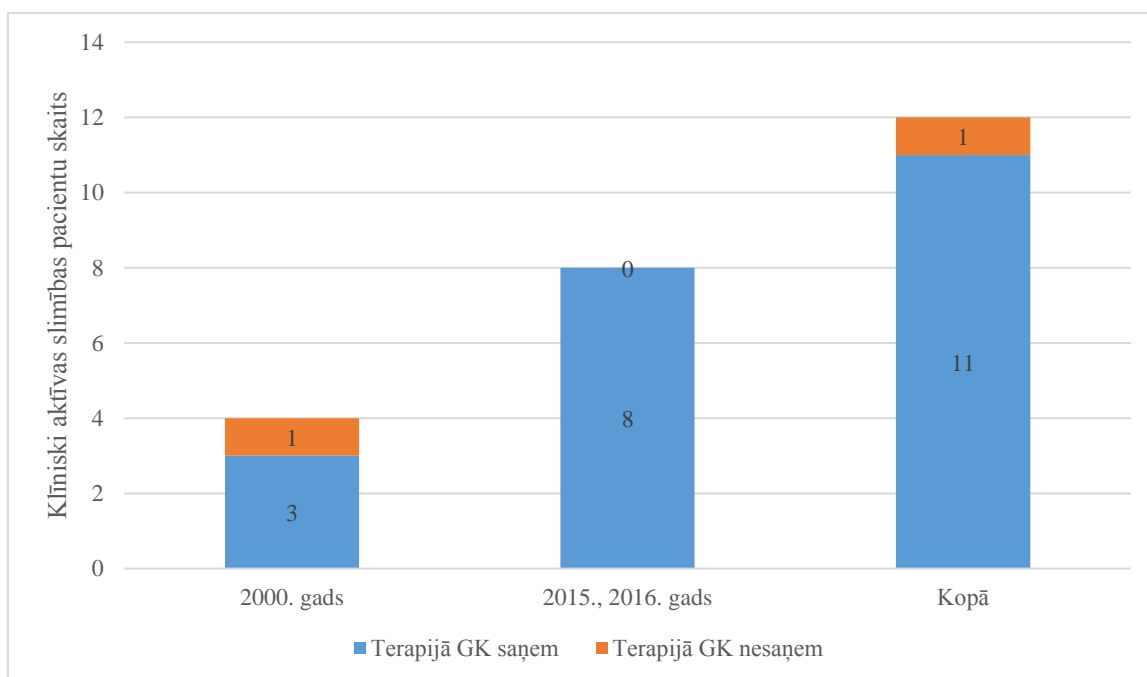
3.3. Terapijas taktikas analīze atbilstoši klīniskās aktivitātes skalai

2000., 2015. un 2016. gadā 49 pacienti saņēmuši glikokortikoīdu terapiju. 38 no šiem pacientiem Greivsa orbitopātija bija klīniski neaktīva ($KAS < 3$), kamēr 11 pacientiem tā bija klīniski aktīva ($KAS \geq 3$).



3.5. att. Klīniskās aktivitātes skalas (KAS) novērtējums glikokortikoīdu terapiju saņēmušajiem pacientiem

No visiem 2000., 2015. un 2016. gados ārstētajiem pacientiem 12 pacienti bija ar klīniski aktīvu slimību ($KAS \geq 3$) un glikokortikoīdu terapiju saņēma 11 no šiem pacientiem.



3.6. att. Terapija pacientiem ar klīniski aktīvu Greivsa orbitopātiju

3.4. Glikokortikoīdu terapijas shēmu analīze

Pētījuma ietvaros tika analizētas pacientu ārstēšanai pielietotās GK terapijas shēmas. Tā kā pacientu dati ir grūti izsekojami un trūkst informācijas par terapiju pirms un pēc stacionēšanas, tad pētījumā tika analizētas tikai konkrētajā/-s stacionēšanas reizē/-s pielietotā terapija. Precīzas terapijas shēmas aplūkojamas pielikumā (1. pielikums).

2000. gadā bieži pielietota standartizēta ārstēšanas shēma. No 21 GK terapiju saņēmušajiem pacientiem 16 pacienti saņēmuši intravenozu GK terapiju 3 sekojošas dienas pēc kārtas (1g + 0,5g + 0,5g), bet pēc tam terapija turpināta GK lietojot perorāli, devu pakāpeniski samazinot. Vēl viens pacients terapiju saņēmis pēc līdzīgas shēmas, bet intravenozos GK saņēmis 4 sekojošas dienas pēc kārtas (1g + 0,5g + 0,5g + 0,5g). 3 pacienti saņēmuši tikai intravenozus GK, tāpat tos saņemot 3 sekojošas dienas pēc kārtas (1g + 0,5g + 0,5g), bet 1 pacients GK terapiju saņēmis tikai perorāli.

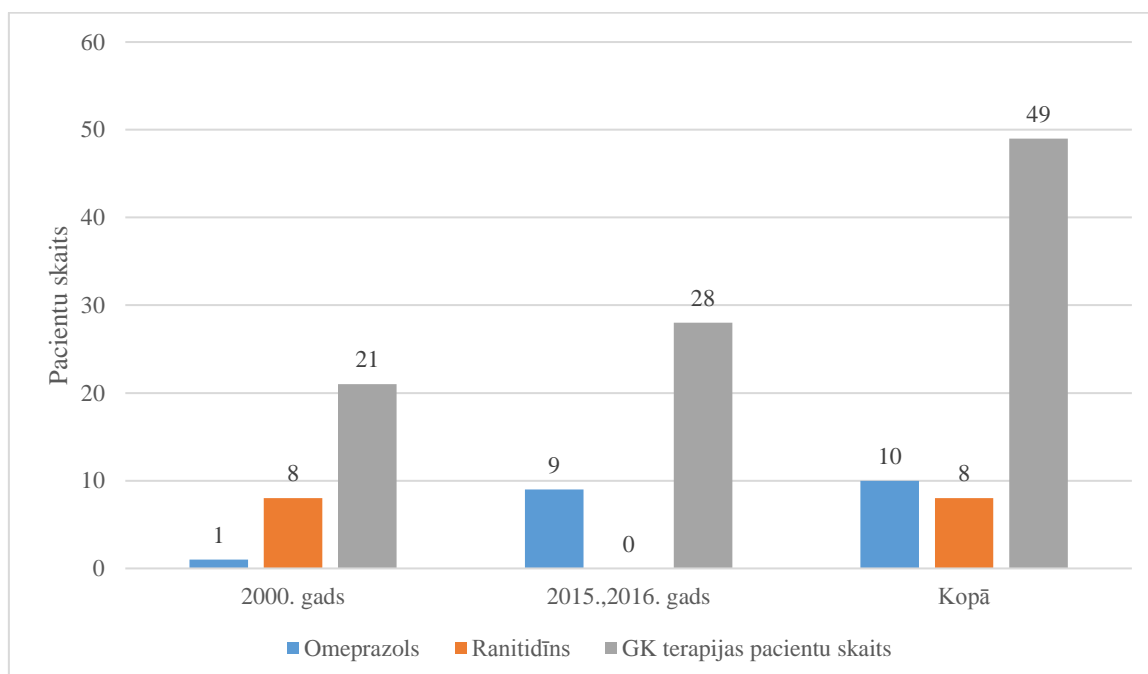
Visi no 2015., 2016. gadā ar GK ārstētajiem pacientiem terapiju ir saņēmuši intravenozā ceļā. Pacienti saņēmuši dažādās un individualizētas terapijas shēmas. Terapijas shēmas tika grupētas pēc kopīgām pazīmēm. Noskaidrojās, ka no 28 GK terapiju saņēmušajiem pacientiem, 15 pacienti ir medikamentus saņēmuši pēc shēmas, kurā GK tiek ievadīti 3 sekojošas dienas pēc kārtas vienu reizi nedēļā. Šo pacientu terapijas ilgums svārstījās no 1 līdz 6 nedēļām: 1 nedēļa – 4 pacienti, 2 nedēļas – 6 pacienti, 3 nedēļas – 1 pacients, 4 nedēļas – 1 pacients, 5 nedēļas – 1 pacients, 6 nedēļas – 2 pacienti. No 11 pacientiem, kuriem terapija bija vismaz 2 nedēļas ilga, 9 pacientiem GK tika ievadīti katru otro nedēļu (starp medikamentu ievadīšanas reizēm bija 1 nedēļu garš no terapijas brīvs periods). 2 pacientiem starp medikamentu ievadīšanas reizēm bija 2 nedēļu ilgs starplaiks, abiem šiem pacientiem terapija ilga 2 nedēļas. Tāpat atšķirīgas bija šiem pacientiem ievadītās medikamentu devas vienā dienā, kas svārstījās robežās no 0,25g līdz 1g GK. Otra pacientu grupa, kuru veidoja 7 pacienti, GK saņēma 1 reizi nedēļā. Šādas terapijas ilgums bija 2-4 nedēļas (2 nedēļas – 4 pacienti, 3 nedēļas – 1 pacients, 4 nedēļas – 2 pacienti). Vienas dienas deva bija vai nu 0,25g vai 0,5g GK. 2 pacienti terapiju saņēma katru nedēļu, 4 pacienti – katru otro nedēļu, bet 1 pacients GK saņēma ar 2 nedēļu pārtraukumu. Vēl 6 pacienti saņēma terapijas shēmas, kuras nebija iespējas grupēt pēc kopīgām pazīmēm. 3 no šiem 8 pacientiem ir saņēmuši GK terapiju vienu reizi nedēļā vairākas sekojošas dienas pēc kārtas 1x nedēļā – 2 līdz 6 sekojošas dienas pēc kārtas, bet terapijas ilgums svārstījās no 2-3 nedēļām, visbiežāk starp ārstēšanas nedēļām bija ievērots vienas nedēļas pārtraukums. 1 pacients saņēmis GK 2 sekojošas dienas pēc kārtas. 1 pacients saņēmis terapijā 1 GK devu vienu reizi nedēļā 3 nedēļas, bet pēc tam tos saņēmis 3 sekojošas dienas pēc kārtas 3 nedēļu garumā katru otro nedēļu. Vēl 1 pacients saņēmis 3 sekojošas dienas pēc kārtas, pēc kuras sekoja 1 nedēļu garš no terapijas brīvs periods, bet pēc tam vēl 3 nedēļas glikokortikoīdus

saņēmis 1 reizi nedēļā katru otro nedēļu. Pacientu slimību vēsturēs nav atrodama informācija par terapijas stratēģijas un kumulatīvās devas izvēles principiem.

Pētījuma ietvaros tika veikts Spīrmena rangu korelācijas tests ar mērķi pārbaudīt, vai pastāv statistiski ticama korelācija starp Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti (izteiktu klīniskās aktivitātes skalas punktos) un saņemto GK kumulatīvo devu. Analīzē tika izmantoti gan 2000. gada, gan 2015. un 2016. gada dati. Tā kā liela daļa no 2000. gada pacientiem GK saņēma arī pēc izrakstīšanās no stacionāra (perorāli), tad tika analizēti tikai to pacientu dati, kuru slimības vēsturēs bija atspoguļotas precīzas medikamentu devas un to lietošanas ilgums. Noskaidrojās, ka starp Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti un saņemto kumulatīvo GK kumulatīvo devu pastāv pozitīva, ļoti vāja korelācija (Spīrmena rangu korelācijas koeficients: 0,088), iegūtais rezultāts nav statistiski ticams ($p=0,588$). Jāatzīmē, ka analīzē tika izmantoti pieejamie dati par kumulatīvo devu konkrētajā stacionēšanas reizē. Netika ņemta vērā iepriekš saņemtā terapija, jo pacientu dati ir grūti izsekojami.

3.5. Kuņģa skābi mazinošo medikamentu lietošana

2000. gadā no 21 glikokortikoīdu terapijas pacienta 9 pacienti ir saņēmuši kuņģa skābi samazinošu terapiju (1 pacients - omeprazolu, 8 pacienti - ranitidīnu). 2015., 2016. gadā omeprazola piesegu saņēmuši 9, kamēr glikokortikoīdus terapijā ir saņēmuši 28 pacienti.



3.7. att. Kuņģa skābi mazinošās terapijas lietošana glikokortikoīdu terapijas laikā

4. DISKUSIJA

4.1. Dzimuma un vecuma sadalījums

No kopumā pētījumā analizētajiem 64 pacientiem, sievietēm GO bija sastopama ievērojami biežāk. Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 3,6:1 (attiecīgi 50 bija sievietes, bet 14 bija vīrieši). Šāda GO pacientu dzimumu proporcija līdzinās literatūrā pieejamajai informācijai par to, ka sievietēm šī saslimšana sastopama biežāk, kur dati par kopējo sieviešu un vīriešu proporciju (neņemot vērā dzimumu proporciju atšķirības dažādu slimības smaguma pakāpju gadījumā) svārstās no 2-5:1 (Bhatti, Dutton, 2014; Hiromatsu et al., 2014).

Savukārt pacientu vidējais vecums starp vīriešiem bija 49,6 gadi (SD: 13,06), bet starp sievietēm 45,3 gadi (SD: 12,99). Abu dzimumu kopējais vidējais vecums bija aptuveni 46,3 gadi (SD: 13,02), kas ir ļoti tuvs Hiromatsu et al. (2014) norādītajam vidējam GO pacientu vecumam - 46,4 gadiem.

Sadalot pētījumā iekļautos Greivsa orbitopātijas pa vecuma grupām, noskaidrojās, ka starp sievietēm visvairāk pacientes sastopamas vecuma grupā no 40 līdz 49 gadiem – 16 pacientes no 50 pētījumā iekļautajām sievietēm. Starp vīriešiem visvairāk pacientu sastopams vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem – 5 no 14 pacientiem. Šie dati ir apkopoti 3.1. attēlā.

Ar GO slimojošo pacientu skaita samazināšanās, kas šobrīd vērojama atsevišķās Rietumeiropas valstīs (Wiersinga, Kahly, 2010), novērojama arī šī pētījuma ietvaros, jo Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā 2000. gadā ārstēto pacientu skaits ir salīdzināms ar 2015. gadā un 2016. gadā kopējo ārstēto pacientu skaitu (attiecīgi 32 pacienti 2000. gadā un 32 pacienti 2015., 2016. gadā kopā).

4.2. Korelācija starp vecuma grupām un slimības klīnisko aktivitāti

Pētījuma ietvaros tika mēģināts noskaidrot, vai pastāv statistiski ticama korelācija starp pētījumā iekļauto Greivsa orbitopātijas pacientu vecuma grupām (atspoguļotas 3.1. attēlā) un šo pacientu klīniskās aktivitātes skalas datiem. Korelācijas noteikšanai tika izmantots Spīrmena rangu korelācijas tests. Noskaidrojās, ka starp sieviešu vecuma grupām un klīniskās aktivitātes skalas datiem pastāv ļoti vāja, negatīva korelācija (Spīrmena rangu korelācijas koeficients: – 0,015), tomēr iegūtais rezultāts nav statistiski ticams ($p=0,919$). Korelācija starp vīriešu vecuma grupām un tām atbilstošo pacientu klīniskās aktivitātes skalas datiem bija negatīva un vāja (Spīrmena rangu korelācijas koeficients: – 0,234), tomēr arī šis rezultāts nav statistiski ticams ($p=0,421$).

4.3. Slimības aktivitāte un tai atbilstoša terapija

Pētījuma ietvaros pacientu slimības klīniskā aktivitāte tika izvērtēta atbilstoši Mourits et al. izstrādātajai un vēlāk EUGOGO adaptētajai klīniskās aktivitātes skalai, izmantojot slimības vēsturēs pieejamo informāciju par GO simptomiem un pazīmēm. Slimības klīniskās aktivitātes noteikšanai tika izmantoti šādi parametri: spontānas retrobulbāras sāpes, sāpes pie acs ābola kustībām, plakstiņu apsārtums, konjunktīvas apsārtums, *chemosis*, *caruncle* tūska un plakstiņu tūska. Par katru no uzskaitītajām parametriem pacients saņēma attiecīgi vienu punktu, ja dati par to bija atrodamī slimības vēsturē, bet nulle punktu, ja šādu datu nebija. Ja slimību vēsturēs pieejamā informācija bija nepilnīga (piemēram gadījumos, kad ir dati par sāpēm acīs, bet nav norādīts vai sāpes ir spontānas vai pie acu kustībām), tad analizē tika lietots mazākais saņemtais punktu skaits. Klīniski aktīva slimība (≥ 3 klīniskās aktivitātes skalas punkti) bija 12, bet neaktīva (<3 klīniskās aktivitātes skalas punkti) – 52 no 64 pētījumā analizētajiem pacientiem.

Pētījuma ietvaros tika analizēta glikokortikoīdu terapiju saņēmušo un nesaņēmušo pacientu klīniskās aktivitātes skala, lai novērtētu, vai glikokortikoīdu terapiju ir saņēmuši pacienti ar klīniski aktīvu slimību.

Pētījumā tika noskaidrots, ka imūnsupresīvu terapiju ar glikokortikoīdiem saņēmuši ievērojami lielāks skaits pacientu nekā pētījumā bija pacienti ar klīniski aktīvu slimību. Glikokortikoīdu terapiju saņēmuši 49 pacienti, attiecīgi 21 pacients 2000. gadā un 28 pacienti 2015.-2016. gadā. No kopumā ar glikokortikoīdiem ārstētajiem 48 pacientiem 38 pacientiem slimība nebija klīniski aktīva. Savukārt gandrīz visi pacienti, kuriem Greivsa orbitopātija ir bijusi klīniski aktīva, ir saņēmuši glikokortikoīdu terapiju (11 pacienti no 12 klīniski aktīvas slimības pacientiem).

Skaita atšķirībām starp pacientiem ar klīniski aktīvu slimību un pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresīvo terapiju, varētu būt rodami divi skaidrojumi. Pirmais, pacientu ārstēšanai netiek izvēlēta pareiza ārstēšanās taktika, nenosakot pacientu slimības klīnisko aktivitāti un nepiemērojot terapiju atbilstoši tai. Kā jau iepriekš minēts, tad imūnsupresīva terapija ir adekvāta terapijas izvēle tikai pacientiem ar aktīvu slimību un aktīvu iekaisuma procesu orbītas audos, jo tās mērķis ir samazināt iekaisuma aktivitāti un sastrēgumu orbītas audos, lai pasargātu no tālākas slimības progresijas (Zang et al., 2011). Otrs izskaidrojums varētu būt nepilnīgi medicīniskajā dokumentācijā atspoguļotie pacientu klīniskās aktivitātes dati, kā rezultātā pētījuma ietvaros veiktais pacientu slimības klīniskās aktivitātes novērtējums ir neprecīzs.

4.4. Terapijā pielietotās glikokortikoīdu shēmas

Literatūras avotos ir norādes par 2 dažādu intravenozo glikokortikoīdu lietošanas protokolu izmantošanu Greivsa orbitopātijas gadījumā. Viens no protokoliem ilgst 12 nedēļas un tā ietvaros pacients 6 nedēļu garumā vienu reizi nedēļā saņem 0,5g intravenozo glikokortikoīdu infūzu. Atlikušās 6 nedēļas pacients saņem 0,25g infūzu vienu reizi nedēļā. Otra protokola gadījumā terapija ir īsāka un tā ilgst 4 nedēļas. Pirmajās divās nedēļas pacients katru nedēļu 3 sekojošās dienās saņem pa 0,5g intravenozo glikokortikoīdu dienā, bet atlikušajās divās nedēļās saņem 0,25g 3 sekojošajās dienās katru nedēļu. Lai gan abu protokolu gadījumā glikokortikoīdu kumulatīvā deva ir vidēja (4,5g), tomēr garākajam protokolam būtu dodama priekšroka, jo tam ir labāka oftalmoloģiskā atbildes reakcija, ir mazāk nevēlamu blakus efektu, ir retāk nepieciešama atkārtota ārstēšana, kā arī ir ilgāks no atkārtotas ārstēšanas brīvais periods, ja tāda ir vajadzīga. (Zhu et al., 2014; Zang et al., 2011)

Vienlaikus avotos tiek minēts, ka lielākajai daļai pacientu būtu nepieciešama vidēja kumulatīvā glikokortikoīdu deva, jo, lai gan augstas kumulatīvas devas gadījumā terapijas īstermiņa efekts ir labāks, tomēr terapijas efekts ir pārejošs un ir saistīts ar lielāku toksisko efektu (Zhu et al., 2014; Bartalena et al., 2012).

Pētījuma ietvaros noskaidrojās, ka pētījumā iekļauto pacientu terapijas stratēģijas atšķiras no literatūras avotos pieejamajām shēmām un neviens no pacientiem nav saņēmis kādu no iepriekš aprakstītajām glikokortikoīdu terapijas shēmām.

2000. gadā bieži terapijā izmantota shēma ir i/v glikokortikoīdi (kumulatīvā deva 2-2,5g) ar pēc tam sekojošu p/o glikokortikoīdu lietošanu – šāda terapijas shēma pielietota 17 pacientiem. Viens pacients terapijā ir saņēmis tikai p/o glikokortikoīdus, bet 3 pacienti saņēmuši tikai i/v glikokortikoīdu terapiju (kumulatīvās devas bija 2g) no kopumā 21 pacienta, kas 2000.gadā ārstēti ar imūnsupresīvo terapiju.

2015.-2016.gadā visi pacienti, kas ārstēti ar glikokortikoīdiem, saņēmuši tos intravenozā ceļā. Pacienti saņēmuši individualizētas shēmas, kas atšķiras no literatūras avotos rekomendētajām shēmām. Tāpat šo pacientu saņemtā glikokortikoīdu kumulatīvā deva ir ļoti atšķirīga, saņemto devu diapazons svārstās no 1 līdz 9 gramiem un slimību vēsturēs nav atrodams algoritms pēc kāda tiek izvēlēta kumulatīvā deva katram pacientam. Tika mēģināts noskaidrot, vai slimības klīniskā aktivitāte ir pamats glikokortikoīdu kumulatīvās devas izvēlē. Šī iemesla dēļ tika veikts Spīrmena rangu korelācijas tests. Pēc analīzes nācās secināt, ka starp glikokortikoīdu kumulatīvajām devām un pacientu klīniskās skalas aktivitātes rādītājiem pastāv pozitīva, ļoti vāja korelācija (Spīrmena rangu korelācijas koeficients: 0,088), bet šāds rezultāts nav statistiski ticams ($p=0,588$).

4.5. Gastrointestinālā trakta aizsardzība

EUGOGO 2016. gada vadlīnijas rekomendē glikokortikoīdu terapijas laikā lietot protonu sūkņu inhibitorus peptiskas čūlas profilaksei (Bartalena et al., 2016). Tomēr paaugstināts peptiskas čūlas veidošanās, asiņošanas un perforācijas risks glikokortikoīdu lietošanas laikā galvenokārt tiek saistīts ar vienlaicīgu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu (Saag, 2016). Tādēļ, lai terapijas laikā pasargātu pacientu no šiem nelabvēlīgajiem glikokortikoīdu terapijas efektiem uz gastrointestinālo traktu, citi literatūras avoti iesaka protonu sūkņu inhibitoru lietošanu tikai pacientiem ar paaugstinātu peptiskas čūlas vai gastrointestinālās asiņošanas risku. Šādi pacienti ir nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietotāji, pacienti ar nopietnām blakus slimībām un pacienti, kuriem anamnēzē ir peptiskas čūlas slimība vai gastrointestinālā asiņošana. (Liu et al., 2013)

Šajā pētījumā no 49 glikokortikoīdu terapiju saņēmušajiem pacientiem 18 saņēma kādu no kuņģa skābi mazinošajiem medikamentiem, to skaitā 10 saņēma omeprazolu, bet 8 pacienti saņēma ranitidīnu. Viens no pacientiem terapijā ir saņēmis sukralfātu.

4.6. Pieejamo datu trūkums slimības vēsturēs

Analizējot pētījumā iekļautās slimības vēstures, tika novērotas nepilnības slimības vēsturēs pieejamajos datos.

Pirmkārt, lielam skaitam pacientu slimības vēsturēs nebija datu par pacientu smēķēšanas statusu. 4 pacienti stacionēšanas laikā ir bijuši aktīvi smēķētāji, bet vēl 3 pacienti ir bijušie smēķētāji. Tātad no kopumā analizētajiem 64 pacientiem, tikai 7 pacientiem slimības vēsturēs ir atrodamā informācija par pacientu smēķēšanas statusu, bet 57 pacientu slimības vēsturēs šādas informācijas trūkst. Ņemot vērā to, ka pieejamajā literatūrā par Greivsa orbitopātiju kā būtiskākais riska faktors gan Greivsa orbitopātijas attīstībai, gan progresijai tiek minēta smēķēšana, tad, ievācot pacienta slimības anamnēzi un veicot ierakstus par to slimības vēsturē, īpaša uzmanība būtu jāpievērš smēķēšanai, tajā skaitā arī pasīvajai smēķēšanai. Nesmēķējošiem pacientiem būtu ieteicams neelpot tabakas dūmus un neatrasties piesmēķētās telpās, bet smēķējošajiem pacientiem nepieciešams stingri rekomendēt smēķēšanas atmešanu, ja nepieciešams iesaistot atbalsta grupas un/vai narkologu. (Wiersinga, Kahly, 2010)

Otrkārt, slimības vēsturēs trūkst datu, lai novērtētu Greivsa orbitopātijas pacientu slimības smaguma pakāpi. Lai noteiktu pacienta slimības smaguma pakāpi atbilstoši EUGOGO 2016. gadā izdotajām vadlīnijām, būtu nepieciešams novērtēt plakstiņu retrakciju un dubultošanās esamību (novērtējums pēc Gorman redzes dubultošanās skalas), veikt eksoftalmometriju un novērtēt, vai acs kairinājuma simptomi samazinās lietojot lubrikantus.

Treškārt, pētījumā iekļauto pacientu slimības vēsturēs nav atrodama pilnīga informācija par šo pacientu slimības gaitu. Literatūras avotos pieejamā informācija liecina, ka slimības gaitā aktīvā iekaisuma fāzi, kurā ir izteiktākas klīniskās izpausmes, kas arī atspoguļojas klīniskās aktivitātes skalas datus, pakāpeniski nomaina hroniski fibrotiskajā fāzē (Bhatti, Dutton, 2014). Pētījuma ietvaros bija plānots noskaidrot, vai pastāv korelācija starp slimības ilgumu un tās klīnisko aktivitāti. Bet tā kā slimības vēsturēs nav atrodama informācija par Greivsa orbitopātijas slimības sākumu, tad to veikt neizdevās.

Ceturtkārt, slimības vēsturēs trūkst datu par TSH receptoru autoantivielu līmeni, kas neļāva izvērtēt šo datu saistību ar pacientu slimības klīnisko aktivitāti.

4.7. Selēna lietošana

Marcocci et al 2011. gadā veiktais pētījums pierādīja, ka selēna lietošana samazina acu simptomus, kā arī uzlabo pacienta dzīves kvalitāti un samazina Greivsa orbitopātijas progresiju. Šajā pētījumā netika novēroti selēna izraisīti blakus efekti. Ņemot vērā to, ka terapija ar selēnu ir droša un var uzlabot pacienta stāvokli, pacientiem ar vieglu Greivsa orbitopātijā rekomendē lietot selēnu vismaz sešus mēnešus. Tomēr, kā pētījumā tika noskaidrots, neviens no pētījumā iekļautajiem 2000. un 2015.-2016. gadā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā ārstētajiem pacientiem terapijā selēnu nav saņēmis.

SECINĀJUMI

- 1) Analizējot pacientu slimības vēsturēs esošo informāciju par klīniskās aktivitātes novērtēšanai nepieciešamajiem parametriem, ārstēšana ar glikokortikoīdiem bieži tiek pielietota pacientiem ar klīniski neaktīvu Greivsa orbitopātiju, kas, iespējams, skaidrojams ar nepilnvērtīgu informācijas atspoguļošanu medicīniskajā dokumentācijā;
- 2) Greivsa orbitopātijas pacientu ārstēšanā pielietotās glikokortikoīdu terapijas shēmas atšķiras no literatūras avotos rekomendētajām;
- 3) Ir būtiski mainījušies glikokortikoīdu lietošanas paradumi salīdzinot 2000. gadu ar 2015. un 2016. gadu (terapijas shēmas, ievades ceļi);
- 4) Netika novērota statistiski ticama korelācija starp pacientu vecuma grupām un Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti;
- 5) Netika novērota statistiski ticama korelācija starp Greivsa orbitopātijas klīnisko aktivitāti un saņemto glikokortikoīdu kumulatīvo devu;
- 6) Pacientu dati ir grūti izsekojami un slimību vēsturēs pieejamā informācija ir nepilnīga, kas neļauj pilnvērtīgi analizēt pacientu slimības gaitu un smaguma pakāpi;
- 7) Selēns netiek pielietots Greivsa orbitopātijas pacientu ārstēšanā.

IETEIKUMI

- 1) Klīniskajā praksē nepieciešams ieviest Greivsa orbitopātijas pacientu dzīves kvalitātes anketas (skat. 2. pielikumu);
- 2) Klīniskajā praksē nepieciešams ieviest standartizētas Greivsa orbitopātijas pacientu kartes, kurās tiktu atspoguļota pamatinformācija par pacientu, kas ļautu izvēlēties adekvātu ārstēšanas taktiku (skat. 3. pielikumu);
- 3) Būtu nepieciešams izveidot vienotu Greivsa orbitopātijas pacientu reģistru, kas padarītu pacienta datus vieglāk izsekojamus (saņemtajai terapijai, slimības dinamikai).

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt lielu pateicību dakterei Kristīnei Geldnerei par diplomdarba vadīšanu, kā arī Paula Stradiņa Klīniskās universitātes Endokrinoloģijas centra un medicīniskā arhīva darbiniekiem par atsaucību pacientu datu ievākšanas procesā.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Bērziņa, A., Dzīvīte, I., Marga, M., Rasa, I., Pīrāgs, V.** *Vadlīnijas. Vairogdziedzera slimību diagnostika un ārstēšana*. Rīga: Latvijas Endokrinologu asociācija, 2002. 29lpp.
2. **Akbari, M. R., Ameri, A., Keshtkar Jaafari, A. R., Mirmohammadsadeghi, A.** Botulinum Toxin Injection for Restrictive Myopathy of Thyroid-Associated Orbitopathy: Success Rate and Predictive Factors. *JAAPOS*, 2016, N 2, vol. 20, p. 126-130.
3. **Bahn, R. S.** *Graves' Disease: A Comprehensive Guide for Clinicians*. New York: Springer, 2015. 247 p.
4. **Bahn, R. S.** Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2010, N 8, vol. 362, p. 726–738.
5. **Barrio-Barrio, J., Sabater, A. L., Bonet-Farriol, E., Velázquez-Villoria, Á., & Galofré, J. C.** Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol*, 2015, N , vol. 2015.
6. **Bartalena, L.** Sight-Threatening Graves' Orbitopathy. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279098/> [atsauce 2017.gada 14.februārī]
7. **Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G. J., Marcocci, C., Perros, P., Salvi, M., Wiersinga, W. M., European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO).** The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*, 2016, N 1, vol. 5, p. 9-26.
8. **Bartalena, L., Krassas, G. E., Wiersinga, W., Marcocci, C., Salvi, M., Daumerie, C., Bornaud, C., Stahl, M., Sassi, L., Veronesi, G., Azzolini, C., Boboridis, K. G., Mourits, M. P., Soeters, M. R., Baldeschi, L., Nardi, M., Curro, N., Boschi, A., Bernard, M., von Arx, G., European Group on Graves' Orbitopathy.** Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, N 12, vol. 97, p. 4454–4463.
9. **Bartlett, J. D., Jaanus S. D.** *Clinical Ocular pharmacology*. St. Louis: Elsevier, 2007. 649 p.
10. **Bhatti, M. T., Dutton, J. J.** Thyroid eye disease: therapy in the active phase. *J Neuroophthalmol*, 2014, N 2, vol. 34, p. 186-197.
11. **Bodh, S. A., Kamal, S., Goel, R., Kumar, S., Bansal, S., Singh, M.** Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Del J Ophthalmol*, 2012; N 4, vol. 22, p. 249-255.

12. **Brent, G. A.** Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2008, N 24, vol. 12, p. 2594-2605.
13. **Davies, T. F.** Pathogenesis and clinical features of Graves' ophthalmopathy (orbitopathy). Pieejams: https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/pathogenesis-and-clinical-features-of-graves-ophthalmopathy-orbitopathy?source=search_result&search=pathogenesis%20and%20clinical%20features%20of%20graves%20ophtalmopathy&selectedTitle=1~150 [atsauce 2017. gada 10. maijā]
14. **Davies, T. F.** Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmopathy). Pieejams: https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/treatment-of-graves-orbitopathy-ophthalmopathy?source=search_result&search=treatment%20of%20graves%20orbitopathy&selectedTitle=1~150 [atsauce 2017. gada 10. maijā]
15. **Dolman, P. J., Rootman, J.** VISA Classification for Graves Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, N 5, vol. 22, p. 319–324.
16. **Eckstein, A. K., Lösch, C., Glowacka, D. et al.** Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*, 2009, N 2, vol. 93, p. 1052–1056.
17. **Eckstein, A. K., Plicht, M., Lax, H., Neuhäuser, M., Mann, K., Lederbogen, S., Heckmann, C., Esser, J., Morgenthaler, N. G.** Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, N 9, vol. 91, p. 3464-3470.
18. **Eichhorn, K., Harrison, A. R., Bothun, E. D., McLoon, L. K., Lee, M. S.** Ocular Treatment of Thyroid Eye Disease. Pieejams: http://www.medscape.org/viewarticle/722615_2 [atsuce 2017.gada 14.februārī]
19. **Goncalves, A. C. P., Gebrim, E. M. M. S., Monteiro, M. L. R.** Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics*, 2012, N 11, vol. 67, p. 1327-1334.
20. **Hiromatsu, Y., Eguchi, H., Tani, J., Kasaoka, M., Teshima, Y.** Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Intern Med*, 2014, N 5, vol. 53, p. 353-360.
21. **Ing, E.** Thyroid-Associated Orbitopathy. Pieejams: <http://emedicine.medscape.com/article/1218444-overview#showall> [atsauce 2017.gada 14.februārī]

22. **Yen, M. T.** Imaging in Thyroid Ophthalmopathy. Pieejams: <http://emedicine.medscape.com/article/383412-overview#showall> [atsauce 2017.gada 15.februārī]
23. **Kamath, C., Adlan, M. A., Premawardhana, L. D.** The Role of Thyrotrophin Receptor Antibody Assays in Graves' Disease. *J Thyroid Res*, 2012, N 1, vol. 2012.
24. **Khalilzadeh, O., Noshad, S., Rashidi, A., Amirzargar, A.** Graves' Ophthalmopathy: A Review of Immunogenetics. *Curr Genomics*, 2011, N 8, vol. 12, p. 564–575.
25. **Kim, J. W.** Compressive Optic Neuropathy. Pieejams: <http://emedicine.medscape.com/article/1217005-clinical#b4> [atsauce 2017.gada 14.februārī]
26. **Kirsch, E., Hammer, B., von Arx, G.** Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly*, 2009, N 43-44, vol. 139. p. 618-623.
27. **Koumas, L., Smith, T. J., Feldon, S., Blumberg, N., Phipps, R. P.** Thy-1 Expression in Human Fibroblast Subsets Defines Myofibroblastic or Lipofibroblastic Phenotypes. *Am J Pathol*, 2003, N 4, vol. 163, p. 1291–1300.
28. **Koumas, L., Smith, T. J., Phipps, R. P.** Fibroblast subsets in the human orbit: Thy-1+ and Thy-1- subpopulations exhibit distinct phenotypes. *Eur J Immunol*, 2002, N 2, vol. 32, p. 477-485.
29. **Krassas, G. E., Segni, M., Wiersinga, W. M.** Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol*, 2005, N 4, vol. 153, p. 515-521.
30. **Krieger, C. C., Neumann, S., Place, R. F., Marcus-Samuels, B., Gershengorn, M. C.** Bidirectional TSH and IGF-1 Receptor Cross Talk Mediates Stimulation of Hyaluronan Secretion by Graves' Disease Immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, N 3, vol. 100, p. 1071–1077.
31. **Lazarus, J. H.** Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, N 3, vol. 26, p. 273-279.
32. **Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., Brown, J. P., Cohen, A., Kim, H.** A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013; N 1, vol. 9, p. 30.
33. **Maheshwari, R., Weis, E.** Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2012, N 2, vol. 60, p. 87–93.

34. **Marcocci, C., Kahaly, G. J., Krassas, G. E., Bartalena, L., Prummel, M., Stahl, M., Altea, M. A., Nardi, M., Pitz, S., Boboridis, K., Sivelli, P., von Arx, G., Mourits, M. P., Baldeschi, L., Bencivelli, W., Wiersinga, W., European Group on Graves' Orbitopathy.** Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011, N 20, vol. 364, p. 1920-1931.
35. **Marinò, M., Chiovato, L., Lisi, S., Altea, M. A., Marcocci, C., Pinchera, A.** Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the hypothesis of Kriss revisited. *J Endocrinol Invest*, 2004, N 3, vol. 27, p. 230-236.
36. **Matfin, G.** *Endocrine and Metabolic Medical Emergencies: A Clinician's Guide*. Washington: Endocrine Press, 2014. 143-148 p.
37. **McKeag, D., Lane, C., Lazarus, J. H. et.al.** Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*, 2007, N 4, vol. 91, p. 455–458.
38. **Melcescu, E., Horton, W. B., Kim, D., Vijayakumar, V., Corbett, J. J., Crowder, K. W., Pitman, K. T., Uwaifo, G. I., Koch, C. A.** Graves orbitopathy: update on diagnosis and therapy. *South Med J*, 2014, N 1, vol. 107, p. 34-43.
39. **Migliori, M. E., Gladstone, G. J.** Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol*, 1984, N 4, vol. 98, p. 438-442.
40. **Mourits, M. P., Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., Koornneef, L.** Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, N 1, vol. 47, p. 9-14.
41. **Prummel, M. F., Wiersinga, W. M.** Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 1993, N 4, vol. 269, p. 479-482.
42. **Rabinowitz, M. P., Carrasco, J. R.** Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol*, 2012, N 4, vol. 26, p. 385–392.
43. **Ross, D. S.** Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. Pieejams: https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-hyperthyroidism-in-adults?source=search_result&search=Overview%20of%20the%20clinical%20manifestations%20of%20hyperthyroidism%20in%20adults&selectedTitle=1~150 [atsauce 2017. gada 10. maijā]
44. **Saag, H., G.** Major side effects of systemic glucocorticoids. Pieejams: <https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/major-side-effects-of-systemic->

- glucocorticoids?source=search_result&search=major%20side%20effcts%20of%20sys
temic%20glucocorticoids&selectedTitle=1~150 [atsauce 2017. gada 10. maijā]
45. **Salvi, M., Vannucchi, G., Beck-Peccoz, P.** Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, N 11, vol. 98, p. 4291-4299.
 46. **Shah, Y.** Thyroid ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India*, 2011, N 1, vol. 59, p. 60-65.
 47. **Shanmuganathan, T., Girgis, C., Lahooti, H., Champion, B., Wall, J. R.** Does autoimmunity against thyroglobulin play a role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: a review. *Clin Ophthalmol*, 2015, N , vol. 9, p. 2271-2276.
 48. **Smith, T. J.** Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest*, 2010, N 6, vol. 33, p. 414-421.
 49. **Smith, T. J., Koumas, L., Gagnon, A., Bell, A., Sempowski, G. D., Phipps, R. P., Sorisky, A.** Orbital Fibroblast Heterogeneity May Determine the Clinical Presentation of Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, N 1, vol. 87, p. 385–392.
 50. **Soeters, M. R., van Zeijl, C. J., Boelen, A., Kloos, R., Saeed, P., Vriesendorp, T. M., Mourits, M. P.** Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*, 2011, N 7, vol. 69, p. 302-308.
 51. **Stan, M. N., Garrity, J. A., Bahn, R. S.** The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin North Am*, 2012, N 2, vol. 96, p. 311–328.
 52. **Stan, M. N., Bahn, R. S.** Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2010, N 7, vol. 20, p. 777-783.
 53. **Tellez, M., Cooper, J., Edmonds, C.** Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992, N 3, vol. 36, p. 291-294.
 54. **Uddin, J. M., Davies P. D.** Treatment of Upper Eyelid Retraction Associated with Thyroid Eye Disease with Subconjunctival Botulinum Toxin Injection. *Ophthalmology*, 2002, N 6, vol. 109, p. 1183–1187.
 55. **Verity, D. H., Rose, G. E.** Acute thyroid eye disease (TED): Principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)*, 2013, N 3, vol. 27, p. 308–319.
 56. **Walasik-Szemplińska D., Pauk-Domańska, M., Sanocka, U., Sudol-Szopińska, I.** Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason*, 2015, N 63, vol. 15, p. 388-397.
 57. **Walker, B. R., Colledge, N. R., Ralston, S. H., Penman, I. D.** Davidson's Principles and Practice of Medicine, 22nd Edition. London: Churchill Livingstone, 2014. p. 74.

58. **Wiersinga, W. M.** Autoimmunity in Graves' Ophthalmopathy: The Result of an Unfortunate Marriage Between TSH Receptors and IGF-1 Receptors? *JCEM*, 2011, N 8, vol. 96, p. 2386-2394.
59. **Wiersinga, W. M., Kahaly, G. J.** *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers*. Basel: Karger, 2010. p. 1-5, 249-252.
60. **Winter, W. E., Jialal, I., Devaraj, S.** Thyrotropin Receptor Antibody Assays: Clinical Utility. *Am J Clin Pathol*, 2013, N 2, vol. 139, p. 140-142.
61. **Zang, S., Ponto, K. A., Kahaly, G. J.** Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, N 2, vol. 96, p. 320-332.
62. **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, N 6, vol. 99, p. 1999–2007.

PIELIKUMS

1. pielikums. Pētījumā iekļauto pacientu parametri

N.p.k.	Ārstēšanās gads	♀/♂	Vecums (gadi)	Klīniskās aktivitātes kritēriji	KAS	GK terapija	Kopējā deva (g)	GIT aizsardzība
1.	2000.	♀	21	-	0	-	-	-
2.	2000.	♀	32	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	-
3.	2000.	♀	37	Plakstiņu tūska Sāpes acīs (pie kustībām)	2	-	-	-
4.	2000.	♀	26	-	0	-	-	-
5.	2000.	♀	58	Sāpes acīs (pie kustībām) Konjunktīvas tūska Konjunktīvas apsārtums	3	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	3,720	-
6.	2000.	♂	39	Sāpes acīs (pie kustībām)	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: 128mg 1x dienā 3 dienas	2,384	-
7.	2000.	♀	35	-	0	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
8.	2000.	♀	58	Sāpes acīs (pie kustībām)	1	-	-	-
9.	2000.	♀	32	Sāpes acīs (pie kustībām) Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	2,890	-
10.	2000.	♀	41	Sāpes acīs (mierā, pie kustībām) Plakstiņu tūska	3	-	-	-
11.	2000.	♂	32	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: 128mg 1x dienā 10 dienas	3,280	-
12.	2000.	♀	42	Sāpes acīs (pie kustībām) Plakstiņu tūska Caruncle tūska	3	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
13.	2000.	♀	59	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: 112mg 1x dienā 8 dienas	2,896	-
14.	2000.	♀	35	Sāpes acīs (pie kustībām)	1	-	-	-
15.	2000.	♀	34	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g	2	-
16.	2000.	♀	39	Plakstiņu tūska	1	-	-	-

17.	2000.	♀	56	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g	2	-
18.	2000.	♀	41	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
19.	2000.	♀	29	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: 128mg 1x dienā 10 dienas	3,280	-
20.	2000.	♀	48	Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska	2	-	-	-
21.	2000.	♂	52	-	0	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	4,545	Omeprazols
22.	2000.	♀	51	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Sukralfāts
23.	2000.	♀	42	-	0	-	-	-
24.	2000.	♀	42	Sāpes acīs (neprecizēts) Plakstiņu tūska	2	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
25.	2000.	♀	47	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
26.	2000.	♀	25	Plakstiņu tūska Konjunktīvas tūska Sāpes acīs (neprecizēts)	3	P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	-
27.	2000.	♀	39	Plakstiņu tūska Konjunktīvas tūska	2	I/v 4 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	Nav datu	Ranitidīns
28.	2000.	♀	68	-	0	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	4,400	Ranitidīns
29.	2000.	♀	71	-	0	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g	2	-
30.	2000.	♀	40	-	0	I/v 3 sekojošas dienas: 1g+0,5g+0,5g P/o: devu pakāpeniski samazina	3,952	Ranitidīns
31.	2000.	♂	31	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	-	-	-
32.	2000.	♀	25	Sāpes acīs (neprecizēts)	1	-	-	-
33.	2015.	♂	50	Sāpes acīs (neprecizēts) Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska Konjunktīvas apsārtums	4	I/v 1x nedēļā 3 nedēļas (1g+1g+0,5g); 3 sekojošas dienas (1g+0,5g+0,5g), nedēļa brīva, 3 sekojošas dienas (1g+0,5g+0,5g), nedēļa brīva, 3 sekojošas dienas (1g+1g+0,5g)	9	-

34.	2015.	♂	30	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā katru otro nedēļu 6 nedēļas: 4 nedēļas pa 0,5g dienā un 2 nedēļas pa 0,25g dienā	7,5	-
35.	2015.	♀	39	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā 4 nedēļas pa 0,5g dienā katru otro nedēļu	6	-
36.	2015.	♂	69	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā katru otro nedēļu 6 nedēļas: 3 nedēļas pēc shēmas 0,5g+0,25g+0,25g un 3 nedēļas pa 0,25g dienā	5,25	-
37.	2015.	♀	52	Plakstiņu tūska	1	I/v 1x nedēļā pa 0,5g 2 nedēļas; nedēļa brīva; 1x nedēļā pa 0,25g 2 nedēļas	1,5	-
38.	2015.	♀	41	Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska	2	I/v 1x nedēļā pa 0,25g 3 nedēļas	0,75	Omeprazols
39.	2015.	♀	50	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā 2 nedēļas pa 0,25g dienā katru otro nedēļu	1,5	Omeprazols
40.	2015.	♂	51	-	0	-	-	-
41.	2015.	♂	46	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,25g+0,25g)	1	-
42.	2015.	♂	51	-	0	I/v 3 sekojošas dienas (1g+0,25g+0,25g)	1,5	-
43.	2015.	♂	60	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas (1g+0,5g+0,5g), 2 brīvas nedēļas, 2 sekojošas dienas (0,5g+0,5g)	3	-
44.	2015.	♀	20	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums <i>Caruncle</i> tūska	3	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā (0,5g+0,5g+0,5g) 2 nedēļas katru otro nedēļu	3	Omeprazols
45.	2015.	♀	73	Plakstiņu tūska	1	I/v 3 sekojošas dienas 1x nedēļā (0,5g+0,25g+0,25g) 2 nedēļas ar 2 nedēļu starplaiku	2,5	-
46.	2015.	♀	56	Spiedošas sāpes (neprecizēts) Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	3	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,25g+0,25g), nedēļa brīva, 3 sekojošas dienas (0,25g+0,25g+0,25g) nedēļa brīva, 2 sekojošas dienas (0,5g+0,5g),	2,75	-
47.	2015.	♀	43	Plakstiņu tūska	1	I/v 6 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g+0,5g+0,5g+0,5g), nedēļa brīva, 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g)	4,5	Omeprazols
48.	2015.	♀	68	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums	2	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g), nedēļa brīva, 1x nedēļā pa 0,5g 3 nedēļas katru otro nedēļu	3	-
49.	2015.	♀	71	Sāpes acīs (mierā, pie kustībām) Plakstiņu tūska Plakstiņu apsārtums Konjunktīvas apsārtums	5	I/v 1x nedēļā pa 0,5g 4 nedēļas katru otro nedēļu	2	-

50.	2015.	♀	57	-	0	I/v 2 sekojošas dienas (0,5g+0,5g)	1	-
51.	2015.	♀	55	Konjunktīvas apsārtums	1	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g) katru otro nedēļu 1x nedēļā 3 nedēļas	4,5	Omeprazols
52.	2016.	♂	63	Plakstiņu tūska	1	-	-	-
53.	2016.	♀	44	-	0	I/v 1x nedēļā pa 0,5g 2 nedēļas katru otro nedēļu	1	-
54.	2016.	♀	38	Plakstiņu tūska Plakstiņu apsārtums <i>Caruncle</i> tūska Konjunktīvas tūska	4	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g) 1x nedēļā 5 nedēļas katru otro nedēļu	7,5	Omeprazols
55.	2016.	♀	49	Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska Konjunktīvas apsārtums	3	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g), 2 nedēļas brīvas, 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g)	3	Omeprazols
56.	2016.	♀	42	Plakstiņu tūska Konjunktīvas apsārtums Konjunktīvas tūska	3	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g) 1x nedēļā 2 nedēļas katru otro nedēļu	3	Omeprazols
57.	2016.	♂	69	-	0	-	-	-
58.	2016.	♀	43	-	0	-	-	-
59.	2016.	♀	43	Plakstiņu tūska	1	I/v 1x nedēļā pa 0,5g 2 nedēļas katru otro nedēļu	1	-
60.	2016.	♂	51	Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska Konjunktīvas apsārtums	3	I/v 1x nedēļā pa 0,5g 2 nedēļas	1	-
61.	2016.	♀	45	Plakstiņu tūska <i>Caruncle</i> tūska	2	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g) 1x nedēļā 2 nedēļas katru otro nedēļu	3	Omeprazols
62.	2016.	♀	56	Plakstiņu tūska Sāpes acīs (pie kustībām)	2	I/v 3 sekojošas dienas (1g+1g+0,5g)	2,5	-
63.	2016.	♀	55	Plakstiņu tūska	1	I/v 0,5g, nedēļa brīva, 0,25g	0,75	-
64.	2016.	♀	54	Plakstiņu tūska Sāpes acīs (neprecizēts)	2	I/v 3 sekojošas dienas (0,5g+0,5g+0,5g)	1,5	-

2. pielikums. Greivsa orbitopātijas dzīves kvalitātes anketa

Apakšskala: redzes funkcija

Vai pēdējās nedēļas laikā jums ir bijušas grūtības veikt kādu no sekojošajām aktivitātēm Jūsu vairogdziedzera acu slimības dēļ?

	Jā, ļoti (1 punkts)	Jā, nedaudz (2 punkti)	Nē, nemaz (3 punkti)
1) Braukšana ar velosipēdu (nekad iepriekš neesat braucis ar velosipēdu <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Braukšana ar automašīnu (nav autovadītāja apliecības <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Pārvietošanās mājās	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Iziešana ārpus mājas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Lasīšana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Televizora skatīšanās	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Hobijs vai brīvā laika aktivitāte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Vai pēdējās nedēļas laikā jūtāties ierobežots darīt kaut ko, ko vēlējāties, Jūsu vairogdziedzera acu slimības dēļ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Apakšskala: izskats

	Jā, izteikti (1 punkts)	Jā, nedaudz (2 punkti)	Nē, nemaz (3 punkti)
9) Vai Jums liekas, ka Jūsu izskats ir mainījies Jūsu vairogdziedzera acu slimības dēļ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Vai Jums liekas, ka cilvēki uz ielas Jūs pēta vairogdziedzera acu slimības dēļ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Vai Jūs jūtat, ka cilvēki reaģē nepatīkami uz Jūsu vairogdziedzera acu slimību?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Vai Jūs jūtat, ka vairogdziedzera acu slimība ietekmē Jūsu pašpārliecinātību?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13) Vai vairogdziedzera acu slimības dēļ Jūs jūtaties sociāli izolēts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Vai Jums liekas, ka Jūsu vairogdziedzera acu slimība traucē Jums iegūt draugus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Vai Jūs jūtat, ka retāk parādāties fotogrāfijās, kopš Jums ir vairogdziedzera acu slimība?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Vai Jūs cenšaties slēpt izmaiņas izskatā, ko radījusi vairogdziedzera acu slimība?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. pielikums. Standartizēta Greivsa orbitopātijas pacienta karte

1. Vairogdziedzera saslimšanas un Greivsa orbitopātijas anamnēze

Vairogdziedzera saslimšana	<input type="checkbox"/> Greivsa hipertireoze <input type="checkbox"/> Primāra hipotireoze <input type="checkbox"/> <i>Hašitoksikoze</i> <input type="checkbox"/> Nav vairogdziedzera saslimšanas
Vairogdziedzera saslimšanas simptomu parādīšanās laiks	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (dd/mm/gads)
Laiks kopš diagnozes uzstādīšanas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (mēneši)
Acu simptomu parādīšanās laiks	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (dd/mm/gads)

2. Smēķēšanas anamnēze

		Kopā nosmēķētie paciņu gadi (gadi x dienā izsmēķēto paciņu skaits)
Nesmēķētājs	<input type="checkbox"/>	
Bijušais smēķētājs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Smēķētājs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pasīvais smēķētājs	<input type="checkbox"/>	

2. Klīniskās aktivitātes novērtējums

	Labā acs	Kreisā acs
1. Spontānas retrobulbāras sāpes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sāpes pie acs ābolu kustībām	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Plakstiņu apsārtums	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Konjunktīvas apsārtums	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Caruncle vai plica tūska	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Plakstiņu tūska	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Konjunktīvas tūska (<i>chemosis</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopā (aktīva slimība: ≥ 3 punkti; neaktīva slimība < 3 punkti):	/ 7	/ 7

3. Smaguma pakāpes novērtējums

	Labā acs	Kreisā acs
1. Plakstiņu pozīcija Augšējā plakstiņa retrakcija Apakšējā plakstiņa retrakcija	Nav / Ir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Nav / Ir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm	Nav / Ir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Nav / Ir <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm
2. Proptosis Klīniski Hertela eksoftalmometrija	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm
3. Dubultošanās (intermitējoša – pie noguruma; nepastāvīga – pie noteikta skata virziena, nav primārajā pozīcijā; pastāvīga – ikdienu korekcijai lieto prizmas vai ir primārajā pozīcijā)	Nav / Intermitējoša / Nepastāvīga / Pastāvīga	Nav / Intermitējoša / Nepastāvīga / Pastāvīga
4. Optiskā neiropātija Redzes nerva disks Dzīslenes krokas Citas neiropātijas pazīmes (piem., redzes asums, krāsu redze, redzes lauki, zīlīšu reakcija, redzes potenciāli)	Normāls / Atrofisks / Pietūkums Nē / Jā Nē / Jā / Šaubīgi	Normāls / Atrofisks / Pietūkums Nē / Jā Nē / Jā / Šaubīgi
5. Radzene	Nav / Keratopātija / Izčūlojums	Nav / Keratopātija / Izčūlojums