

## ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ

Wiersinga, W. Graves' opthalmopathy. 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam 2011, Meet-the-expert handouts, MTE 14.

Wiersinga, W. Graves' opthalmopathy. 14th European Congress of Endocrinology, Florence 2012, Meet-the-expert handouts, MTE 13

Wiersinga, W. M. et G. J. Kahaly. (eds.). Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach – questions and answers. Amsterdam and Mainz, Karger, 2010.

**Определение:** Тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО) е органоспецифично аутоимунно заболяване, засягащо орбиталните меки тъкани, мускули и булбус и патогенетично свързано с тиреоидния аутоимунитет.

**Епидемиология:** ТАО се асоциира най-често с базедова болест – в 82% от случаите. Около 12-13% от ТАО се свързват с наличието на тиреоидит на Хашимото – обичайно при т.нар. струмозен вариант на заболяването. При около 5% от случаите на офталмопатия не се установява съпътстваща аутоимунна тиреоидна патология.

Около 24% от пациентите с базедова болест развиват клинично изявена ТАО. С високочувствителни образни методи като МРТ на орбитите белези на инфилтративна офталмопатия могат да се открият при около 2/3 от страдащите от базедова болест, дори и при липса на клинична изява. Обичайно офталмопатията се изявява едновременно с хипертиреоидизма (55% от случаите), но е възможно и хипертиреоидизмът да предхожда очната симптоматика – 32% от случаите, а в около 13% първо се появява очното засягане.

Очното засягане обичайно е двустранно – 90-95%, въпреки че често е налице различна по степен асиметричност. Едностранното засягане е рядко (5-10%) и задължително налага диференциална диагноза с орбитален тумор.

Честотата на застрашаващата зрението ТАО (DON) е около 5% от всички случаи.

Наблюдават се два възрастови пика на заболяемост сред жените – 45-49 г. и 60-69 г., и един при мъжете – 65-69 г.

**Етиология:** Етиологията на заболяването все още не е напълно изяснена, като са обсъждани разнообразни ендогенни и екзогенни фактори. Сред **ендогенните рискови фактори** значение имат **възрастта и полът** – най-вече за тежестта на заболяването, а не толкова за неговата изява. С покачване на възрастта расте и рискът за развитие на тежка ТАО. Мъжкият пол е рисков фактор за ТАО – въпреки значително по-голямата честота на базедовата болест сред жените,

мъжете, страдащи от нея, развиват относително по-често тежка офталмопатия. Проучвани са и разнообразни **генетични фактори**, като се смята, че някои CTLA4 генетични полиморфизми са свързани с развитието на заболяването, но за разлика от базедовата болест тук няма така изразена наследственост. **Сред екзогенните рискови фактори** основно значение имат тютюнопушенето, тиреоидната дисфункция, радиойодтерапията и инфекциите. **Тютюнопушенето** увеличава риска от развитие на ТАО 5 пъти, води до влошаване на съществуващо заболяване и намалява ефективността на терапията. **Хипо- и хипертиреозидизмът** също са рискови фактори за развитие на офталмопатия. За превенция на ТАО е особено съществено да не се допуска ятрогенен хипотиреоидизъм в хода на лечението на базедовата болест. **Радиойодтерапията** води до влошаване или развитие на ТАО при около 15% от пациентите. Вирусните и бактериалните **инфекциозни заболявания** могат да отключат автоимунните заболявания.

**Патогенеза:** Връзката на ТАО с автоимунните тиреоидни заболявания насочва към автоимунна реакция срещу антигени, общи за щитовидната жлеза и orbitата. Най-обсъжданите кръстосани антигени между щитовидната жлеза и ретробулбарните тъкани са **TSH рецепторът**, **тиреоглобулинът** и **IGF-1** рецепторът. Антителата срещу **TSH рецептора** предизвикват хипертиреозидизъм при базедова болест, но ролята им в патогенезата на ТАО не е напълно изяснена. Повишеното количество на TSH рецептора корелира с повишената адипогенеза в ретроорбиталните тъкани и се стимулира от интерлевкин-6 и други възпалителни цитокини. TSH рецепторните антитела са пряко свързани с активността и тежестта на ТАО и имат прогностична стойност – високите нива се свързват с по-неблагоприятен ход на ТАО. Втори основен автоантиген е вероятно **IGF 1-рецепторът**. Той е повсеместно разпространен в човешкото тяло, но експресията му е повишена в тиреоцитите и ретроорбиталните фибробласти при базедова болест и ТАО. Съществуват редица съобщения и за експресия на **тиреоглобулин** в orbitата, най-вече във фиброадипозната тъкан и възможността той да представлява коантиген за развитието на ТАО. В няколко проучвания е описана връзка между серумния тиреоглобулин, титрите на тиреоглобулиновите антитела (ТАТ) и наличието на ТАО, но на този етап няма достатъчно данни, изясняващи ролята на тиреоглобулина в патогенезата на ТАО. Установени са и множество антитела срещу **автоантигени в очедвигателните мускули и ретроорбиталната съединителна тъкан** при ТАО напр. G2s, Fp, калциквестрин, колаген тип

XIII. Наличието им най-вероятно е вторичен феномен от увредата на съдържащите ги клетки при прогресията на ТАО, а не етиологичен фактор. Ретроорбиталните антитела в някои случаи могат да са показателни за активността на ТАО и типа на офталмопатията (анти-G2s и анти-Fp антителата за миопатна офталмопатия, а анти-колаген тип XIII антителата за конгестивна офталмопатия), но не се изследват рутинно в практиката.

Патологичните промени в орбитите се развиват в следния ред: 1. увреждане на регулаторните Т-лимфоцити, което води до развитие на автореактивни Т-хелпери, които отключват аутоимунната реакция; 2. Мононуклеарни клетки, по-голямата част от които са Т-лимфоцити (CD 4+ и CD8+) и в по-малка степен макрофаги, мастоцити и В-лимфоцити, инфилтрират ретробулбарните тъкани, предимно мускулния ендомизиум и мастната тъкан; 3. Те отделят множество цитокини, които стимулират пролиферацията на орбиталните фибробласти. Те от своя страна продуцират хемоатрактанти и увеличават експресията на аберантни HLA клас II молекули и други вещества, усилващи имунната реакция; 4. Под въздействието на цитокините (най-вече интерлевкин-1, интерферон-гама и TNF) орбиталните фибробласти произвеждат голямо количество гликозаминогликани (ГАГ). ГАГ са йонизирани молекули, които имат способността да задържат голямо количество вода в интерстициума и това води до оток и увеличаване на обема на ретробулбарните тъкани. Този процес се засилва и от намалената активност на хиалуронидазата – ензима, който разгражда ГАГ в орбиталните тъкани; 5. В орбитата има уникална субпопулация орбитални фибробласти (преадипоцити) със способността да се диференцират в адипоцити под въздействието на възпалителните цитокини. Това води до експанзия на мастната тъкан във (ендомизиум) и около (перимизиум) очедвигателните мускули, както и в междумускулното пространство.

Тези процеси на пролиферация на фибробластите, оток на тъканите и увеличаване на мастната тъкан водят да изява на клиничните признаци на ТАО.



Фиг. 1. Имунопатогенеза на ТАО

**Клинична картина** (табл. 1). При базедова болест засягането на очите може да се дължи на **симпатикотонията**, характерна за тиреотоксикозата, от една страна, и на **инфилтративната офталмопатия**, от друга.

Белезите на **симпатикотонията** се дължат на повишения тонус на мюлеровия мускул на клепачите, който води до **ретракция на клепачите** (най-често срещания признак при ТАО – 70% от пациентите) и разширяване на очната цепка (белег на Далримпъл), изоставане на горния клепач при поглед надолу (белег на Грефе), рядко мигане (белег на Щелваг). Тези белези не са характерни само за ендокринната офталмопатия, а могат да се наблюдават при всички състояния, свързани със симпатикотония.

Белезите и симптомите на инфилтративната офталмопатия от своя страна могат да се разделят на такива, дължащи се на **отока на меките тъкани, задебеляването на очедвигателните мускули и протрузията на булба**. Диагнозата се поставя въз основа на тези 3 групи белези (от страна на периорбиталните меки тъкани, на очедвигателните мускули и на булба), а не само по белезите на симпатикотонията.

Белезите на **оток на периорбиталните тъкани** включват оток и зачервяване на клепачите, оток, хемоза и зачервяване на конюнктивата и оток и зачервяване на карункула и лигавичната гънка. Те често са съпроводени със симптоми като фотофобия, глождене и усещане за чуждо тяло в окото и повишено сълзотечение.

Протрузията на булба (**екзофталм**) се дължи на увеличаването на обема на интраорбиталните тъкани (съединителна и мастна тъкан и очедвигателни мускули), разположени в ригидната костна орбита. Екзофталмът може да доведе до невъзможност за пълно затваряне на клепачите – лагофталм. Това предразполага към образуване на корнеални улцерации – рядко, но застрашаващо зрението усложнение.

Задебеляването на **очедвигателните мускули** води до ограничение на движението на булба в определени посоки. Най-често засегнати са долният и медиалният прав мускул, което води до ограничение на движението при поглед нагоре и латерално. Пациентите съобщават за диплопия обичайно първоначално явяваща се само след събуждане или при продължително натоварване на очите (интермитентна диплопия) или при насочване на погледа в определена посока (непостоянна диплопия). С напредване на заболяването диплопията може да стане постоянна, а в по-тежките случаи е възможно и фиксиране на булба в определена позиция. Видимият белег на тези изменения е страбизмът. Обичайно се наблюдава недостатъчност на конвергенцията – белег на Мьобиус.

Около 5% от пациентите съобщават за симптоми като замъглено зрение и нарушение в цветното зрение, които се свързват с развитието на т. нар. **дистиреоидна оптична невропатия** (ДОН). Това е застрашаващо зрението състояние, изискващо незабавни мерки, и трябва да се търси целенасочено при всички пациенти с прогресиращо или симптоматично заболяване. ДОН се развива вследствие на увреда на оптичния нерв при две основни ситуации:

1. Повишено интраорбитално налягане и притискане на очния нерв от разрасналите се интраорбитални тъкани към костния апекс на орбитата или
2. При значителен екзофталм от „обтягането“ на очния нерв, дори и при липса на значително разрастване на орбиталните тъкани.

**Таблица 1. Белези и симптоми при ТАО**

	<b>Белези</b>	<b>Симптоми</b>	<b>Диференциална диагноза</b>
Симпатикотония – ретракция на клепачите	<ul style="list-style-type: none"> <li>– разширение на очната цепка</li> <li>– изоставане на горния клепач при поглед надолу</li> <li>– рядко мигане</li> <li>– видими склери над и под ириса <math>\geq 2</math> mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– промяна във външния вид, втрещен поглед</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– физиологична ретракция на клепачите при новородени и при някои възрастни</li> <li>– тиреотоксикоза (без ТАО)</li> <li>– симпатикомиметици</li> <li>– съединителнотъкканна ретракция след възпаление, травма или операция на клепачите</li> <li>– мускулна ригидност при паркинсонизъм, чернодробна стеатоза</li> <li>– едностранна птоза на другия клепач</li> </ul>
Меки тъкани – оток	<ul style="list-style-type: none"> <li>– оток на клепачи, конюнктива, карункула, еритем на клепачите, хемоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– усещане за чуждо тяло</li> <li>– глождене</li> <li>– фотофобия</li> <li>– повишено сълъзене</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– алергичен оток – уртикария, ангионевротичен едем, контактен дерматит, лекарствена алергия, ухапвания и ужилвания</li> <li>– статичен оток – орбитални тумори, сърдечна недостатъчност</li> <li>– инфекции – еризипел, импетиго</li> <li>– токсичен оток – химични и бактериални токсини</li> <li>– метаболитен – микседем, нефрозен синдром</li> <li>– други – дерматомиозит, хеморагия и др.</li> </ul>
Очедвигателни мускули	<ul style="list-style-type: none"> <li>– нарушение на конвергенцията</li> <li>– страбизъм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– диплопия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– паралитичен страбизъм при мозъчни заболявания</li> <li>– фрактури на пода на орбитата</li> <li>– тумори в орбитата</li> <li>– миозит на очедвигателните мускули</li> <li>– миастения гравис</li> </ul>
Протрузия на булба	<ul style="list-style-type: none"> <li>– екзофталм</li> <li>– лагофталм</li> <li>– улцерации на корнеята</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– промяна във външния вид</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– възпалителни заболявания, псевдотумор на орбитата</li> <li>– венозни лезии (запушвания?), каротидно-кавернозни фистули</li> <li>– неоплазии – менингеом, неходжкинов лимфом</li> <li>– структурни лезии (напр. кисти)</li> </ul>

**Повишено вътреочно налягане** се наблюдава при около 25% от пациентите. Характерно за инфилтративната офталмопатия е повишаването на налягането при поглед нагоре.

За оценка на **тежестта** на заболяването в практиката е въведена т. нар. NOSPECS класификация (табл. 2). Тя оценява клиничните признаци

на заболяването, като ги разпределя в 6 класа, като прогресията на признаците не е задължително да следва номерацията на класовете. Например възможно е наличие на диплопия (клас 4) без екзофталм (клас 3). Недостатък на тази класификация е неточното дефиниране на белезите.

**Таблица 2. Класификация NOSPECS**

Клас	Абревиатура	Клинични признаци
0	<u>N</u> o signs or symptoms	Няма оплаквания
1	<u>O</u> nly mild symptoms	Дразнене, сълзене, светлостобязън
2	<u>S</u> oft tissue	Оток на клепачи, конюнктива, карункула, еритем на клепачите, хемоза а) лека б) умерена в) тежка
3	<u>P</u> roptosis	Проптоза (екзофталмометрия по Хертел > 20 mm за нашата популация) а) 20-23 mm б) 24-27 mm в) ≥ 28 mm
4	<u>E</u> xtraocular	Очедвигателни нарушения а) леко ограничение в една посока на погледа б) изразено в една или повече посоки в) фиксация на булба
5	<u>C</u> orneal	Засягане на корнеята а) точковиден дефект б) улцерация в) некроза, перфорация, помътняване
6	<u>S</u> ight loss	Загуба на зрение а) оточна папила, дефекти в периметрията, визус 1-0,5 б) зрителна острота до 0,1 в) зрителна острота под 0,1

**Активността** на заболяването се оценява най-често по класификацията CAS (Clinical Activity Score), която включва 10 признака на възпаление (при първи клиничен преглед е възможна оценка само на първите 7 от тях). Наличието на 3 и повече от признаците означава активност на заболяването.

### Оценка на клиничната активност по CAS (Clinical Activity Score):

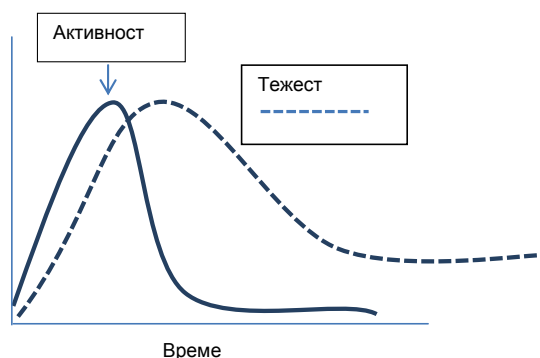
- Спонтанна болка във/зад булба
- Болка при движение на булба
- Зачервяване на клепачите
- Зачервяване на конюнктивата
- Хемоза
- Оток на клепачите
- Оток на карункула или пликата
- Увеличение на пропозата с  $\geq 2$  mm през последните 3 месеца
- Намаление на зрителната острота през последните 3 месеца
- Ограничение в движението на булба  $\geq 8$  градуса през последните

3 месеца

Имуносупресивната терапия има за цел да потисне активността, когато тя е най-висока, и така да не се допусне достигане на голяма тежест на заболяването.

Естествената еволюция на заболяването преминава през 4 основни фази: 1) фаза на активно прогресиращо заболяване, която може да продължи няколко месеца; 2) платообразна фаза на задържане на промените, също с продължителност няколко месеца; 3) фаза на бавно спонтанно подобрене, продължаваща месеци до години и 4) фаза на остатъчни промени вследствие на фибротичните изменения.

Основен терапевтичен проблем в практиката следва от разминаването на кривите на тежест и активност (фиг. 2). Пациентите обичайно търсят помощ, когато тежестта на заболяването нарасне, а както е видно от схемата, тогава активността на заболяването вече е ниска. Терапевтичните процедури с изключение на реконструктивната хирургия са ефективни, когато заболяването е активно.



Фиг. 2. Естествена еволюция на ТАО



**Диагноза:** Диагнозата на ТАО обичайно не е трудна, особено при пациенти с ретракция на клепачите, екзофталам и анамнеза за аутоимунно тиреоидно заболяване. Формално диагнозата се основава на 3 критерия:

1. Оценка на **тиреоидния статус** – предишен или настоящ хипер- или хипотиреоидизъм, както и серологични данни за щитовиден аутоимунитет подкрепят диагнозата ТАО. Препоръчва се изследване на антитиреоидни антитела (ТСХ-рецепторни и анти-ТРО) при всички пациенти, дори и без данни за функционално нарушение на щитовидната жлеза. Отсъствието на данни за аутоимунно тиреоидно заболяване не изключва диагнозата ТАО, като при много пациенти впоследствие се отключва и щитовидно заболяване.

2. Оценка на **очните промени** – трябва да се направи количествена оценка на тежестта и активността на ТАО. Обичайно промените са двустранни, но могат и да са едностранни. Трябва да се има предвид, че ТАО е най-честата причина както за двустранен, така и за едностранен екзофталам. Освен обективизиране на очните изменения от интернист се препоръчва и офталмологичен преглед, включващ екзофтальмометрия по Хертел, визус, фундоскопия, изследване на цветно зрение и евокирани потенциали. Последните две изследвания са показателни за ДОН и провеждането им се препоръчва при клинично активна умерена и тежка ТАО дори и при липса на промяна в зрителната острота. Провеждане на образно изследване на орбитите не е необходимо във всички случаи, а главно за: 1) изключване на друго заболяване напр. тумор; 2) съмнение за ДОН – търси се апикална компресия или обтягане на очния нерв; 3) преди декомпресивна хирургия.

3. Изключване на **алтернативна диагноза** – обикновено е необходимо провеждане на **образно изследване**. **Компютърната томография** е бърз, по-достъпен метод в сравнение с МРТ. Има предимството, че се изобразяват добре както всички мекотъканни, така и костните структури, което го прави метод на избор при предстояща хирургична манипулация. Той е по-чувствителен за изобразяване на задебеляване на очевдигателните мускули, като най-често засегнати са долният и медиалният прав мускул. Основният недостатък на КТ е радиационното обременяване на лещата.

**Магнитнорезонансната томография** има предимство при изобразяването на орбиталните меки тъкани и диференциалната диагноза с тумори и други възпалителни изменения. МРТ може да даде информация и за активността на ТАО, като се използва T2-релаксационното време. Удълженото T2-релаксационно време отразява

по-голямото количество протони, което съответства на възпалителния оток. **Орбиталният ултразвук** е много добър метод за откриване на патологични промени в предните 2/3 на орбитата, но не позволява визуализиране на апекса и съответно на оптичния нерв. Може да се използва за оценка на активността на заболяването, като се определя мускулната рефлексивност.

**Диференциална диагноза:** Диференциална диагноза с орбитални тумори, предимно с менингиом, се прави с образно изследване. **Менингиомите** на орбитата се срещат най-често при жени на средна възраст и обичайно се съпътстват с птоза, а не с ретракция на клепачите. **Неходжкиновите лимфоми** се срещат при по-възрастни пациенти и за диагнозата им е необходима биопсия на лезията. **Псевдотуморът на орбитата** е неинфекциозно остро или подостро възпалително заболяване на орбиталните тъкани, с белези, подобни на активната ТАО. Характерна за него обаче е болката. Когато възпалението засяга очедвигателните мускули, се означава като **МИОЗИТ** (табл. 3).

Таблица 3. Диференциална диагноза на ТАО и миозит

	ТАО	Миозит
Начало	Седмици до месеци	Дни
Болка	Лека	Силна
Позиция на клепача	Обичайно ретракция	Обичайно птоза
Терапевтичен отговор на ГКС	Непълн и бавен	Пълн и бърз
Билатерално засягане	Често	Рядко
Засегнати мускули	Обичайно >1	Рядко > 1, възпалението може да се „мести“
Мускулни сухожилия	Не се засягат	Засягат се

**Венозни лезии** и каротикокавернозни фистули могат да причинят проптоза в резултат на конгестия. В тези случаи се визуализират силно увеличена вена офталмика супериор и дилатирани тирбушоновидни съдове по склерата. За диференциална диагноза с **алергични състояния**, при преобладаване на възпалителните мекотъканни прояви, се препоръчва провеждане на кожноалергични тестове. При предимно офталмоплегично протичане се налага диференциална диагноза с **миастения гравис**. Клинично миастенната симптоматика се засилва в хода на деня, офталмоплегията се съпровожда обичайно от птоза на

кляпачите и липсват възпалителни белези. Препоръчва се изследване на антиацетилхолинрецепторни антитела, ЕМГ и простигминов тест и КТ на медиастинум за изключване на заболяването. Възможна е и комбинация на двете автоимунни заболявания. При повишено вътреочно налягане се налага диференциална диагноза с истинска **глаукома**. Характерно за ТАО е допълнителното повишаване на ВОН при поглед на 30° нагоре и липсата на глаукомна екскавация. При засягане на зрителната острота се прави диференциална диагноза с **неврит на очния нерв**, причинен например от вирусно заболяване или мултипла склероза (необходим е МРТ на главен мозък).

**Лечение.** Предпочита се **лечението** на ТАО да се осъществява в екип с офталмолози/орбитални хирурзи и е оптимално в комбинирани тиреоидно-очни клиники. Индивидуалните планове за лечение трябва да са насочени към следните 3 цели:

а) Прекратяване на **тютюнопушенето**. Тютюнопушенето увеличава риска от развитие и влошаване на ТАО. Отговорът на стероидното лечение е по-незадоволителен при пушачи, отколкото при непушачи.

б) Постигане и задържане на **еутиреоидизма**. Антитиреоидните лекарства и тиреоидектомията са неутрални по отношение на хода на очните промени, без значение на терапевтичния режим или обема на операцията. Терапията с <sup>131</sup>I носи риск от около 15% за развитие или влошаване на ТАО. Превантивна терапия със стероиди трябва да се обмисля при пациенти с активна ТАО (начална доза 0.3 mg/kg/дн. per os с постепенна редукция за 1-3 месеца). Терапия със <sup>131</sup>I може безопасно да се назначава, когато ТАО е неактивна („угасне“) и да се избегнат хипотиреоидизмът и допълнителните рискови фактори като тютюнопушене и висока имунологична активност (TRAb > 7.5).

в) Лечение на **очните промени**:

1. Общи мерки (изкуствени сълзи, тъмни очила, призми за корекция на диплопията, инжектиране на ботулинов токсин за намаляване ретракцията на горния кляпач).

2. Лечението на очните промени трябва да е съобразено с тежестта и фазата на заболяването. ТАО може да се класифицира като:

2.1. Лека – не оправдава риска от имunosупресивно или оперативно лечение и включва ретракция на кляпачите < 2 mm, леки мекотъканни промени и екзофталм < 3 mm;

2.2. Умерена до тежка – оправдава риска от лечение и включва 1 или повече от следните: ретракция на кляпачите ≥ 2 mm; умерено до тежко мекотъканно засягане; екзофталм ≥ 3 mm; непостоянна или постоянна диплопия;

3. Застрашаваща зрението – изисква незабавни мерки и включва ДОН и корнеална увреда.

Лечение на **лека** ТАО – общоприетият подход в тези случаи е наблюдението. Терапията със **селен 200 mg** дневно за период от 6 месеца в сравнение с плацебо може да доведе до подобрене на заболяването.

Лечението **на умерената до тежка** ТАО е в зависимост от активността на процеса. Когато ТАО е **активна**, е показана имunosупресия. Терапия на първи избор са интравенозните пулсове с метилпреднизолон. Те са по-ефикасни и се понасят по-добре, отколкото пероралния преднизон. Кумулативната доза на интравенозните пулсове не трябва да надвишава 8 g поради опасност от остра чернодробна недостатъчност при по-високи дози. Препоръчва се скрининг за *чернодробна дисфункция, хипертония, язвена болест, захарен диабет, глаукома, диселектролитемия* преди започване на лечението и мониториране по време на терапията. Най-популярните схеми за терапия с кортикостероиди са представени в табл. 4, като не е доказано предимство на някоя от тях.

**Таблица 4. Съвременни схеми за лечение с кортикостероиди**

Схема	Кумулативна доза
15 mg/kg – 4 цикъла Methylprednisolon i.v., след което 7.5 mg/kg 4 цикъла; всеки цикъл включва – 2 вливания през ден на 2 седмици	6-10 g
5500 mg i.v. веднъж седмично за 6 седмици, после 250 mg за още 6 седмици	4,5 g
500 mg в 3 последователни дни в 4 цикъла през 4-седмичен интервал	6 g

Пероралното приложение на кортикостероиди е по-малко ефективно и с повече странични ефекти от венозното. Прилага се класически 4-6-месечен курс с постепенно намаляване на дозата 5 mg преднизон (преднизолон) на 1 или 2 седмици. След достигане на дневна доза от 15 mg преднизолон е възможно преминаването към алтернираща терапия (през ден). Смисълът от лечението с кортикостероиди е потискане на имунния процес в активната фаза. Прилага се начална доза от 1 mg/kg преднизон (80-100 mg/дн.) с постепенно намаляване на дозата. Поради риска от остеопороза се препоръчва скрининг и при необходимост терапия с бифосфонати.

При недостатъчно повлияване може да се обмисли **лъчетерапия**, която е ефективна най-вече при активно заболяване и диплопия или ограничена подвижност на булба. Използват се две схеми, които са еднакво ефективни – първа с кумулативна доза 20 Gy, разпределени в 2 седмици по 5 курса с 2 Gy/дн. и втора с кумулативна доза 10 Gy, разпределени в 10 седмици по 1 облъчване седмично с 1 Gy. При лъчетерапия често има преходно влошаване на симптомите, което се купира с приложение на орални кортикостероиди. Съществува риск от ретинални микроваскуларни усложнения, поради което абсолютна контраиндикация за лъчетерапия е диабетната или хипертоничната ретинопатия.

Други видове имunosупресивна терапия, като ритуксимаб, TNF-блокери, i.v. имуноглобулини, соматостатинови аналози, азатриоприн, циклоспорин, се прилагат в отделни случаи. На този етап никой от тези методи не е показал голяма ефективност.

При **неактивна** ТАО и тежък екзофталм или офталмопатия се преминава към **рехабилитативна** хирургия – орбитална декомпресия, корекция на страбизма, удължаване на клепачите със/без блефаропластика. Оперативните интервенции се извършват в посочения ред и при липса на активност поне 6 месеца.

**Застрашаващо зрението** ТАО (ДОН) – показано е спешно лечение с интравенозни пулсове с високи дози кортикостероиди. Ако зрителните функции не се подобрят след 2 седмици, е препоръчителна орбитална хирургия. При корнеална увреда се препоръчва често приложение на лубриканти, „овлажняваща камера“, блефаро-/тарзорафия или ботулинов токсин.

**Прогноза:** ТАО е самоограничаващо се заболяване. Активната фаза трае средно 1-3 години. Без лечение около 1/3 от пациентите достигат някакво ниво на тежест и се стационарират, 1/3 се влошават, а 1/3 се подобряват леко. Съвременното лечение води до подобрене в 2/3 до 3/4 от случаите. Пълно възвръщане към изходно положение обичайно не е възможно.

*Р. Мекова*