

На правах рукописи

Руденко Евгения Александровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ
ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ. КРИТЕРИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕМИССИИ/ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.01.07 – глазные болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального Медико-Биологического Агентства», г. Москва

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Лихванцева Вера Геннадьевна**

доктор медицинских наук **Афанасьев Максим Станиславович**

Официальные оппоненты:

Пантелеева Ольга Геннадьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Дидковский Николай Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор
Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – прогрессирующее аутоиммунное воспаление структур орбиты, ассоциированное с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) щитовидной железы (ЩЖ). Преимущественная манифестация ЭОП на фоне диффузного токсического зоба (ДТЗ) объясняет частое присутствие глазных симптомов тиреотоксикоза, встречающихся с различной частотой и в различных комбинациях. Одни эксперты полагают, что эти симптомы входят в клинику ранних проявлений ЭОП, и на их основе строят не только клиническую диагностику (Бровкина А.Ф., Мослехи Ш. с соавт., 2006), но и классификацию («тиреотоксический экзофтальм» (ТЭ) по классификации Бровкиной А.Ф., 1983). При этом, если выявление «ЭОП у эндокринного больного является "золотым стандартом" дифференциальной диагностики, поскольку указывает на аутоиммунный характер поражения щитовидной железы», то «глазные симптомы тиреотоксикоза» не всегда совпадают с дебютом ЭОП (Bartley GB, 1998; Wallaschofski H., 2001; Pedersen IB, 2001; Свириденко Н.Ю., 2002). В связи с чем, Европейская группа исследователей орбитопатии Грейвса, исключила их из симптомокомплекса ЭОП, указывая в качестве экспертных диагностических признаков триаду: экзофтальм, глазодвигательные нарушения и отек/утолщение век (Wiersinga, WM, Kahaly, GJ et al, 2010). Эксперты констатируют, что, ни один из выше перечисленных симптомов не является патогномичным симптомом ЭОП и может присутствовать при широком спектре офтальмопатологии. Только триада симптомов указывает на ЭОП, но она развивается в случае сочетанного поражения глазодвигательных мышц (ЭОМ), орбитальной клетчатки (РБК) и век («отечный экзофтальм» по классификации А.Ф. Бровкиной), но даже в этом случае глазодвигательные нарушения присутствуют только у 65% больных ЭОП (Bartley GB, Gorman 1995; Bartalena, 2004). Возможно первичное изолированное поражение мышц («эндокринная миопатия» по классификации А.Ф. Бровкиной), поражение только орбитальной клетчатки или пресептальное поражение век, ассоциированное с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) (Dayan C., Daniel G., 1996). Учитывая тот факт, что до заболевания индивидуальные параметры выстояния глазного яблока в орбите не известны, становится очевидной сложность клинической диагностики на этапе его манифестации. Еще хуже ситуация складывается с лабораторной диагностикой ЭОП. В алгоритм лабораторной диагностики любого АИЗ входит количественная оценка аутоантител (АТ) к органоспецифическим антигенам (АГ), обладающих патогенным потенциалом и являющихся инструментом аутоиммунной агрессии. В этом аспекте, среди множества других аутоиммунных заболеваний ЭОП стоит особняком. Одни эксперты считают ее экстратиреоидным проявлением (следствием, осложнением) АИЗ щитовидной железы, другие – самостоятельным АИЗ со своим набором аутоантител и аутоантигенов (Бровкина А.Ф., Павлова Т.А., 2002). Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие роль различных типов тиреоидных АТ в патогенезе ЭОП, на практике пользуются только антителами к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ). Хотя, идентифицировано и изучено более десятка экстратиреоидных АТ, предположительно

участвующих в патогенезе ЭОП, реагирующих с РБК, ЭОМ и/или с тканью щитовидной железы (Kodama K. et al, 1982; Adler G, 1992, Gunji K. 1999; De Bellis A. et al. 2000; 2004; Gopinath B. et al, 2006, 2007, 2009). Доказана возможность прогнозирования риска развития ЭОП на их основе. В связи с этим, представлялось перспективным и целесообразным углубленное изучение клинических и иммунологических аспектов заболевания.

Цель работы

Изучить клиничко-иммунологические корреляции эндокринной офтальмопатии; осуществить поиск и выявить иммунологические маркеры риска развития и прогрессирования заболевания.

Основные задачи работы:

1. Изучить динамику глазных симптомов тиреотоксикоза на фоне лечения заболевания щитовидной железы и возможности ранней клинической диагностики ЭОП на их основе.
2. Изучить роль мононосительства, мультисеропозитивности, комбинаторики тиреоидных аутоантител в клинических проявлениях (тяжести и активности), течения и прогнозе ЭОП.
3. Идентифицировать и обосновать прогностические иммунологические маркеры риска развития высокоактивных и тяжелых форм ЭОП.
4. Провести серологическое картирование экстратиреоидных антител у больных ЭОП с поиском экспертных иммуно-молекулярных маркеров риска развития оптической нейропатии.
5. Изучить возможности прогнозирования риска развития высокоактивных, тяжелых и длительно текущих форм на основе комбинации известных и впервые выявленных факторов риска у больных ЭОП.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. Представлены доказательства принадлежности симптомов тиреотоксикоза Мебиуса и Зенгера к клиническому симптомокомплексу эндокринной офтальмопатии и раскрыты возможности ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии на их основе.
2. Клинические проявления, амплитуда воспаления, тяжесть и продолжительность течения эндокринной офтальмопатии определяются комплексным состоянием тиреоидного и экстратиреоидного аутоиммунитета, отражающего напряженность иммунной системы и степень риска развития и прогрессирования аутоиммунного заболевания.
3. Вероятность развития оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии определяется глубиной нарушений экстратиреоидного иммунитета, проявляющихся комплексным дефицитом антител к цитоскелетным белкам – актину, фодрину, Тв₄, осуществляющим защиту клетки от апоптоза, и избыточной продукцией антител к α -кристаллину и родопсину.

Научная новизна работы

Клинически и иммунологически установлена принадлежность симптомов тиреотоксикоза Мебиуса (чувствительность 83,5%, специфичность 85,0%) и Зенгера (чувствительность 66,2%, специфичность 92,5%) к клиническому симптомокомплексу эндокринной офтальмопатии.

Доказана роль феномена мультисеропозитивности и комбинаторики тиреоидных аутоантител (комбинации: АТ к рТТГ с АТ к тиреопероксидазе (ТПО), АТ к рТТГ с АТ к

тиреоглобулину (ТГ), АТ к ТГ с АТ к ТПО) в механизмах повышения амплитуды воспаления (частота высокоактивных форм: 25,4%; 28,6%; 33,9%, соответственно) и ранга тяжести (частота тяжелых форм: 30,5%, 32,8% 32,9%, соответственно), а также продолжительности активной фазы аутоиммунного воспаления орбиты.

Впервые проведено серологическое картирование экстратиреоидных аутоантител к маркерам нейрональной дифференцировки при ЭОП и доказана роль системного дефицита антител к актину ($p=0,0564$, $p<0,1$), α -фодрину ($p=0,05082$, $p<0,1$) и родопсину ($p<0,001$) в механизмах развития оптической нейропатии, ассоциированной с ЭОП.

Теоретическая значимость работы заключается в идентификации иммуно-молекулярных факторов риска развития оптической нейропатии (комплексный системный дефицит АТ к актину, фодрину), в оценке значимости дефектов местного иммунитета (избыточная продукция АТ к родопсину и α -кристаллину) в клиническом течении; в предоставлении клинико-инструментальных доказательств роли нарушений тиреоидного аутоиммунитета в механизмах аутоиммунного воспаления орбиты.

Практическая значимость работы заключается в определении экспертных признаков, раскрывающих возможности ранней клинической диагностики на основе корреляционного анализа частоты глазных симптомов тиреотоксикоза в динамике с ключевыми характеристиками ЭОП, а также, с показателями системного и местного иммунитета. Раскрыты возможности прогнозирования клинико-рентгенологической формы заболевания на основе тиреоидных антител. Апробированы и внедрены в практику регрессионные модели прогнозирования вероятности и сроков появления, активности, тяжести и продолжительности течения ЭОП на основе внешних и внутренних факторов риска.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертации явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. Исследование проведено в стандартизированных условиях на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. В работе использовано современное офтальмологическое и лабораторное оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

Внедрение работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику кафедры глазных и ЛОР-болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практику глазных

отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области "Клиническая больница имени Н.А. Семашко".

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертации доложены на научной конференции Рязанского государственного медицинского университета, посвященной 60-летию со дня основания РязГМУ имени академика И.П.Павлова на Рязанской земле (г. Рязань, 2010г.), XIII Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (г. Москва, 27 января 2012г.). Диссертация апробирована на кафедре глазных и ЛОР-болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России (г. Рязань, 17 июня 2016г.), а также на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального Медико-Биологического Агентства» (г. Москва, 11 января 2017г.).

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе в 11 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. Получен 1 патент на изобретение.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», 2-х глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 171 источник, из которых 45 отечественных и 126 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 рисунками и 35 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Наблюдали 139 пациентов с ЭОП (1 группа, код МКБ 10: N06.2), развившейся на фоне диффузного токсического зоба.

Обследовали на базе различных лечебных учреждений (ФГУ Эндокринологический научный центр, ЦКБ РАН, Медицинский радиологический научный центр РАН (г. Москва), ГБУ РО «Клиническая больница» №11 г. Рязани, Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Клиническая больница им. Н.А. Семашко»).

Отбор пациентов осуществляли по Протоколу проспективного наблюдения.

Критериями включения в Протокол служили:

- Мужчины и женщины в возрасте от 16 до 80 лет, больные ДТЗ (код МКБ 10: E05.0),
- Верифицированные у пациента симптомы ДТЗ и ЭОП по Федеральным стандартам диагностики этих заболеваний,

- Наличие комплаентности у пациента
- Отсутствие беременности у женщин

Критерии исключения:

- тяжелый соматический статус: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз); тяжелые заболевания печени с циррозом, активный гепатит, почечная недостаточность;
- заболевания глаз (глаукома, кератит или язва роговицы, увеит, травма и др.), требующие urgentного вмешательства и не позволяющие наблюдать естественное течение ЭОП;
- пациенты, получавшие ранее системную глюкокортикоидную или лучевую терапию по поводу ЭОП;
- психические заболевания;
- некомплаентность пациента.

Группой сравнения служила популяция больных ДТЗ, манифестировавшим глазными симптомами тиреотоксикоза без ЭОП (2 группа, n=80). На территории Российской Федерации эта группа традиционно именуется по классификации А.Ф. Бровкиной «тиреотоксический экзофтальм». Клинические симптомы тиреотоксикоза на глазах больных ТЭ сравнивали с клиническими симптомами ЭОП, развившейся на фоне ДТЗ.

Контролем (3 группа) в иммунологических исследованиях служили 25 здоровых лиц с сохраненными зрительными функциями, отсутствием офтальмопатологии и системных аутоиммунных заболеваний.

Заболевание диагностировали в соответствии с Федеральными стандартами диагностики ЭОП. Каждую орбиту оценивали отдельно. Офтальмологическое обследование включало: сбор жалоб и анамнеза, оценку клинического симптомокомплекса (11 глазных симптомов тиреотоксикоза и симптомов ЭОП - отека век, экзофтальма, глазодвигательных нарушений), визометрию, тонометрию, биомикроскопию с оценкой слезного мясца и полулунной складки на каждом глазу по 3 балльной системе; офтальмоскопию, экзофтальмометрию по Гертелю. Глазодвигательные нарушения выявляли, анализируя подвижность глазного яблока по 9 направлениям, включая конвергенцию. Оценивали: репозицию глаза в орбите, ширину глазной щели, размер лагофтальма (в мм). Диплопию оценивали по шкале Гормана. В диагностике оптической нейропатии (ОН), наряду с визометрией, использовали контрастную чувствительность, компьютерную периметрию, оценку афферентного зрачкового рефлекса. ЭОП диагностировали с учетом тяжести (по NOSPECS) и активности (по шкале клинической активности CAS). CAS \geq 3 указывал на активную стадию ЭОП. Ранжировали тяжесть ЭОП, выделяя легкую, среднюю и тяжелую форму заболевания. Присваивали ранг тяжелой формы в случае, если имела место ОН, эрозия/или язва роговицы независимо от величины экзофтальма. Среднюю степень тяжести присваивали, если имелся 1 и более признаков: ретракция века \geq 2мм; экзофтальмометрия $>$ 21, но \leq 23мм, непостоянная или постоянная диплопия. Легкой считали ЭОП при наличии 1 и более признаков: ретракция верхнего века до 2мм, экзофтальмометрия $<$ 20мм, отсутствие или непостоянная диплопия. Визуализацию структур орбиты осуществляли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) орбит.

ДТЗ диагностировал эндокринолог на основании анамнеза, осмотра, уровня тиреоидных гормонов (свТ₄, свТ₃), тиреотропного гормона (ТТГ), показателей антител к рецептору ТТГ, УЗИ щитовидной железы. Уровень ТТГ, свТ₄, свТ₃ определяли методом усиленной люминесценции на автоматическом анализаторе "Vitros" ("Johnson and Johnson"). Границы нормы составляли для: ТТГ 0,25 – 3,5 мЕд/л, свТ₄ 9,0 – 20,0 пмоль/л, свТ₃ 4,26 – 8,1 пмоль/л.

Пациентов осматривали до лечения, на фоне консервативного лечения в течение 1 года наблюдения; через 3 (после радиойодтерапии), 6 и 12 месяцев после выполнения радикальной технологии лечения заболевания щитовидной железы.

Проводили иммунологические исследования с оценкой системного тиреоидного и экстра tiroеоидного иммунитета. Уровень АТ к ТПО и АТ к ТГ определяли с помощью анализатора ARCHИТЕСТ (Abbott, США, метод иммунохемилюминесцентного анализа), границы нормы для АТ к ТПО составляли: ≤ 35 мЕд/мл, для АТ к ТГ: ≤ 40 мЕд/мл. АТ к рТТГ определяли радиорецепторным методом на наборах Brahms (Германия, границы нормы: $\leq 1,5$ мЕд/л). По виду носительства выделяли 3 группы с 2 подгруппами в каждой группе: серонегативными (подгруппа «а») считали больных, у которых показатели антител были в норме, серопозитивными (подгруппа «б») – выше нормы. I группа включала подгруппу серонегативных (I а) и серопозитивных (I б) по АТ к рТТГ (130 пациентов / 260 орбит); II группа – подгруппу серонегативных (II а) и серопозитивных (II б) по АТ к ТГ (76 пациентов / 152 орбиты); III группа – подгруппу серонегативных (III а) и серопозитивных (III б) по АТ к ТПО (79 пациентов / 158 орбит).

Экстратироидный иммунитет оценивали, используя широкий спектр антител. Маркеры отбирали, руководствуясь их ролью в метаболических (АТ к нейрон-специфической енолазе (NSE), енолазе-1 (ENO-1) и основному белку миелина (MBP) и фотохимических (АТ к родопсину и α -кристаллину) процессах, протекающих в нейронах сетчатки, а также, - в антиапоптотической защите: АТ к актину, α -фодрину, тимозину бета-4 (Т β 4) и GAPDH. Все реактивы были предоставлены фирмой Abscam (Cambridge, UK). Объектом исследования служили: сыворотка больных (n=51) и слезная жидкость пациентов с ЭОП (n=33 / 66 орбит); а также сыворотка крови (n=25) и слезная жидкость (n=50) лиц группы контроля. Данные анализировали в соответствии с правилами статистического анализа системных проявлений билатеральных заболеваний парных органов, выставляя активность и тяжесть ЭОП по худшему глазу. Исследования выполняли методом иммуноферментного анализа (sandwich ELISA) с помощью автоматизированной станции JANUS (PerkinElmer, USA) в лаборатории биокатализа ИБХ имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (зав. лабораторией – член. корр. РАН проф. Габибов А.Г.).

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ, а также различные типы межгруппового сравнения. Силу связи между показателями рассчитывали коэффициентами линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена и коэффициентом Тау-В.

Проводили специальный риск анализ с оценкой 95% доверительного интервала (ДИ), а также расчет регрессионных моделей заболевания.

Результаты работы и обсуждение

Обследовали 139 больных (278 орбит) ЭОП (1 группа), развившейся на фоне ДТЗ. Из них: 43,0% имели неактивную форму (0-2 балла), 40,0% - малоактивную (3-4 балла) и 17,0% - высокоактивную (≥ 5 баллов); слабоактивные и неактивные формы выявлены в 120 случаях, активные – в 158. В популяции ЭОП присутствовали легкие (22,3%), умеренно-тяжелые (57,2%) и тяжелые (20,5%) формы заболевания (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение ранга тяжести у пациентов с различной активностью заболевания

Активность ЭОП	Степень тяжести ЭОП	Количество орбит	Частота
CAS < 3 (n=120)	легкая	39	32,5%
	средняя	75	62,5%
	тяжелая	6	5,0%
CAS \geq 3 (n=158)	легкая	23	14,6%
	средняя	84	53,2%
	тяжелая	51	32,3%
Всего:		278	100%

Первый фрагмент исследования проводили в 3 этапа. На первом этапе провели анализ распространенности глазных симптомов тиреотоксикоза (ТТ) у больных ЭОП, в зависимости от типа тиреоидных дисфункций (манифестный/субклинический тиреотоксикоз, медикаментозный эутиреоз, манифестный/субклинический ятрогенный/вторичный гипотиреоз). На втором этапе анализировали динамику частоты их выявления на фоне медикаментозного и хирургического лечения, радиойодтерапии ДТЗ. Полная регрессия симптома по достижении эутиреоза и/или гипотиреоза, позволяла отнести его к глазным проявлениям ТТ, в случае сохранения симптома его условно относили к симптомокомплексу ЭОП и переходили на третий этап. На третьем этапе оценивали возможности ранней клинической диагностики ЭОП на его основе, прибегнув к стандартному алгоритму статистической процедуры. Специфичность и чувствительность клинического теста рассчитывали по формуле Байеса. Группой сравнения служила больные ТЭ, у которых тиреотоксикоз манифестировал глазными симптомами, но рентгенологические признаки ЭОП в орбите отсутствовали. Трехэтапность обеспечивала точность отбора экспертных диагностических признаков и исключала технические ошибки. Прослежена прямая связь с тяжестью пяти из 11 симптомов ТТ. Достоверно чаще при тяжелых, чем при легких формах ЭОП выявляли: симптом Краусса (63,2%, $p < 0,01$), Кохера (33,3%, $p < 0,001$), Штельвага (64,9%, $p < 0,01$), Розенбаха (40,4%, $p < 0,01$) и Зенгера (79%, $p < 0,001$). Аналогичная связь прослежена с активностью: при $CAS \geq 5$ достоверно чаще выявляли симптом Мебиуса (95,4%, $p < 0,001$), Штельвага (82,6%, $p < 0,001$), Зенгера (78,3%, $p < 0,01$), Краусса и Дальримпля (по 73,9%, $p < 0,001$), Грефе (47,8%, $p < 0,05$), Розенбаха (43,5%, $p < 0,01$), Кохера (37,0%, $p < 0,001$), Жоффруа (23,9%, $p < 0,01$). На фоне лечения ДТЗ и тиреоидных дисфункций частота симптомов ТТ достоверно

урежалась, что указывало на опосредованную связь с ЭОП. Принципиальным отличием обладали симптомы Мебиуса и Зенгера: высокая частота их обнаружения у больных с эутиреозом (60,0% и 30,0%; соответственно), а также, при субклинических (при $CAS < 3$ в 57,5% и 70,8%) и легких формах ЭОП (в 71,0% и 41,9%, соответственно). Таким образом, анализ частоты выявления глазных симптомов ТТ, позволил выделить в качестве экспертных диагностических признаков ЭОП симптомы Мебиуса и Зенгера. Результаты свидетельствовали о мультифакторности их происхождения и позволяли считать их в равной степени симптомами тиреотоксикоза и ЭОП. Высокая частота обнаружения этих симптомов на этапе субклинических и легких форм ЭОП раскрывала возможности их применения в ранней клинической диагностике ЭОП. Симптом Дальримпля, выявляющийся в 100% случаев у больных ТЭ, не демонстрировал связь с тяжестью ЭОП, но показал прямую связь с активностью (73,9% при $CAS \geq 5$, $p < 0,05$). В связи с чем, был предложен способ ранней клинической диагностики ЭОП на основе положительных симптомов Мебиуса и/или Зенгера или комбинации симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпля (заявка № 020366 от 06.04.2016г.). Выявление моносимптомов Мебиуса (83,5%) и Зенгера (66,2%) обеспечивает высокую чувствительность клинического теста. Специфичность диагностики повышалась при синхронном выявлении тандема симптомов и их комбинации с симптомом Дальримпля (рисунок 1).

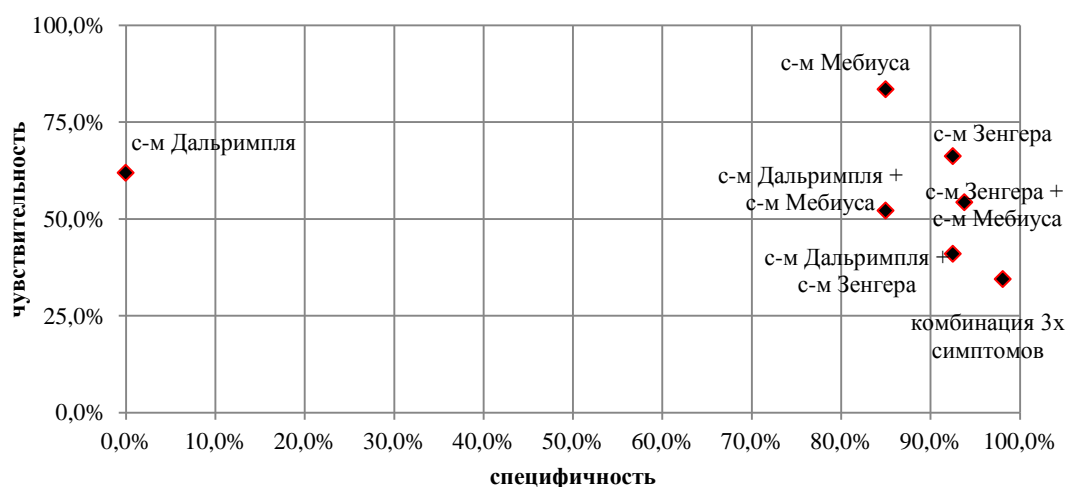


Рисунок 1 - Соотношение чувствительности и специфичности симптомов и их комбинаций

Наиболее надежным и информативным ранним экспертным диагностическим критерием ЭОП, ассоциированной с ДТЗ, служит комбинация симптомов Дальримпля, Зенгера и Мебиуса. В качестве самостоятельного экспертного диагностического признака симптом Дальримпля представляется неспецифичным для ЭОП (специфичность = 0), он способствует гипердиагностике и не может быть рекомендован для ранней клинической диагностики аутоиммунного заболевания орбиты (рисунок 1).

Второй фрагмент работы посвящен клинко-иммунологическим корреляциям. Было установлено, что у носителей АТ к рТТГ достоверно чаще выявляли симптом Мебиуса (в 1,2 раза, $p < 0,05$), Зенгера (в 1,3 раза, $p < 0,05$), Кохера (в 2 раза, $p < 0,1$), Краусса (в 2,3 раза, $p < 0,001$), Розенбаха (в 3,5 раза, $p < 0,001$), Жоффруа (в 4,6 раза, $p < 0,01$). Между серопозитивными и

серонегативными по АТ к ТГ лицами выявили различия в частоте обнаружения 3-х симптомов: Розенбаха (42,5%, $p < 0,05$), Краусса (65,0%, $p < 0,05$), Штельвага (70,0%, $p < 0,05$). У носителей АТ к ТПО достоверно чаще выявляли только симптом Краусса (64,8%, $p < 0,05$), что подтверждало неглавную роль АТ к ТПО и ТГ в пусковых механизмах ДТЗ. Лечение диффузного токсического зоба устраняло тиреоидные дисфункции и нарушения тиреоидного аутоиммунитета. На этом фоне регрессировали симптомы ТТ в I-II-III группах больных ЭОП. Исключением стали симптомы Мебиуса и Зенгера. К 1 году наблюдения их распространенность составляла 63,6% - 62,8%, соответственно. Факт подтверждал двойственность их происхождения.

Известно, что индивидуальный клинический симптомокомплекс ЭОП определяется спектром структур (РБК/ЭОМ/РБК+ЭОМ и/или веки), вовлеченных в патологический процесс. Поиск и идентификацию мишеней аутоиммунной агрессии в орбите для тиреоидных антител мы провели методом корреляционного анализа, уточняя характер их связи с клинико-инструментальными данными: экзофтальмом (в мм), глазодвигательными нарушениями (по Горману), отеком век (в баллах). На этапе манифестации ЭОП более выраженный экзофтальм имели носители АТ к ТГ и АТ к рТТГ, по сравнению с серонегативными лицами (таблица 2). Учитывая, что экзофтальм зависит от увеличения объема РБК (*липогенная форма*) или ЭОМ (*миогенная форма*), а также ЭОМ+РБК (*смешанная форма*), мы проверили связь тиреоидных антител с этими структурами, анализируя средне-групповые показатели больных ЭОП.

Экзофтальм по Гертелю коррелировал с уровнем АТ к рТТГ: коэффициент корреляции по Пирсону $r=0,24849$ ($p < 0,001$). Носители антител к рТТГ отличались более высоким экзофтальмом ($p < 0,001$) и меньшим значением максимальной рентгеновской плотности ЭОМ: достоверна разница средне-групповых показателей максимальной рентгеновской плотности нижней прямой (НПМ, $p < 0,1$), латеральной (ЛПМ, $p < 0,01$) и медиальной прямой мышцы (МПМ, $p < 0,1$) (таблица 3). У них были больше размеры верхней прямой мышцы (ВПМ, $p < 0,1$) в сагиттальной проекции (таблица 4). Уровень АТ к рТТГ коррелировал с суммарным мышечным индексом (СМИ) ($r=0,30372$, $p < 0,01$), МСКТ-признаком апикального синдрома – интракраниальным пролапсом жировой ткани ($r=0,15668$, $p < 0,05$), с толщиной зрительного нерва ($r=0,20766$, $p < 0,05$) (косвенные признаки ОН).

Таблица 2 - Показатели экзофтальма в зависимости от вида носительства тиреоидных антител на этапе манифестации эндокринной офтальмопатии

Вид антител		АТ-негативные пациенты	АТ-позитивные пациенты	Достоверность различий
Данные экзофтальмометрии по Гертелю (мм)				
АТ к ТПО	Интервал значений	(n=50) 12 – 24	(n=108) 10 – 28	$p=0,3757$, н/д
	$M_{cp} \pm m$	$18,46 \pm 0,46$	$18,98 \pm 0,34$	
АТ к рТТГ	Интервал значений	(n=60) 12 – 23	(n=200) 10 – 30	$p < 0,001$
	$M_{cp} \pm m$	$17,06 \pm 0,35$	$19,16 \pm 0,26$	
АТ к ТГ	Интервал значений	(n=72) 12 – 24	(n=80) 12 – 27	$p < 0,05$
	$M_{cp} \pm m$	$18,15 \pm 0,32$	$19,41 \pm 0,40$	

Данные протрузии глазного яблока по МСКТ (см)				
АТ к ТПО	Интервал значений	(n=44) 1,2 – 2,6	(n=86) 1,3 – 2,9	p=0,1725, н/д
	M _{ср} ± m	1,96 ± 0,05	2,04 ± 0,04	
АТ к рТТГ	Интервал значений	(n=36) 1,5 – 2,6	(n=142) 1,2 – 3,3	p=0,7431, н/д
	M _{ср} ± m	2,02 ± 0,06	2,04 ± 0,03	
АТ к ТГ	Интервал значений	(n=62) 1,2 – 2,6	(n=62) 1,3 – 2,9	p<0,1
	M _{ср} ± m	1,97 ± 0,04	2,07 ± 0,04	

Уровень АТ к ТГ коррелировал с экзофтальм по Гертелю ($r=0,1947$, $p<0,05$), минимальной рентгеновской плотностью (косвенный рентгеновский признак отека) РБК и ЭОМ ($p<0,05$) (таблица 3). У носителей АТ к ТГ оказались шире размеры ВПМ ($p<0,05$) и НПМ в сагиттальной проекции ($p<0,1$) (таблица 4). Косвенно это указывало на более выраженный отек ЭОМ и РБК и объясняло причины более высокого экзофтальма. Выявлена корреляционная связь АТ к ТГ с интракраниальным пролапсом жировой ткани ($r = 0,2666$, $p<0,01$), с толщиной зрительного нерва ($r = -0,3446$, $p<0,05$) и развитием ОН ($r = 0,2056$, $p<0,05$). Серологические показатели АТ к ТГ прямо коррелировали с функциональными нарушениями: периметрическими скотомами ($r = 0,4548$, $p<0,001$) и снижением центральной остроты зрения ($r = 0,265$, $p<0,01$).

У носителей АТ к ТПО были ниже минимальная рентгеновская плотность НПМ ($p<0,1$) и максимальная плотность ЛПМ ($p<0,05$) (таблица 3); меньше размеры: ЛПМ ($p<0,001$) и МПМ ($p<0,01$); соответственно, их СМИ был достоверно меньше ($p<0,05$) (таблица 4).

Таблица 3 - Средне-групповые показатели рентгеновской плотности (НУ) глазодвигательных мышц и орбитальной клетчатки по МСКТ-данным в зависимости от носительства тиреоидных антител

Rg-плотность	АТ к рТТГ		АТ к ТГ		АТ к ТПО	
	I a (-)	I b (+)	II a (-)	II b (+)	III a (-)	III b (+)
Верхняя прямая мышца (ВПМ)						
min	16,32±2,77	15,54±1,06	20,75±1,22**	16,19±1,46	20,05±1,62	18,2±1,18
max	50,74±2,96	45,69±0,87	45,55±1,83	49,57±1,68	50,08±2,00	46,35±1,47
Нижняя прямая мышца (НПМ)						
min	8,88±2,78	7,50±1,44	12,41±1,97**	5,79±2,09	12,55±1,98*	7,73±1,84
max	50,91±2,71*	45,37±1,04	50,14±1,81***	43,33±1,66	49,63±2,09	45,58±1,47
Латеральная прямая мышца (ЛПМ)						
min	10,26±2,55	13,66±0,99	17,07±1,52*	13,02±1,58	15,8±1,84	14,06±1,33
max	50,29±2,32***	43,65±1,06	46,78±1,97	44,81±1,46	48,65±1,59**	44,26±1,50
Медиальная прямая мышца (МПМ)						
min	18,26±2,32	17,59±0,91	21,09±1,40*	16,86±1,44	19,43±1,73	18,05±1,14
max	55,55±2,37*	49,20±0,91	54,32±1,92*	49,22±1,44	53,45±1,96	50,30±1,38
Орбитальная клетчатка (РБК)						
min	-96,20±2,10	-97,83±1,09	-94,30±1,55*	-98,32±1,77	-94,97±1,78	-97,76±1,45
max	-47,57±3,56	-50,60±2,15	-46,90±3,15	-50,76±3,67	-46,99±3,60	-51,87±2,76

Примечание: достоверность различий внутри группы: * - $p<0,1$; ** - $p<0,05$, *** - $p<0,01$

Таблица 4 - Средне-групповые размеры глазодвигательных мышц и суммарный мышечный индекс в зависимости от носительства тиреоидных антител

Вид исследования	АТ к рТТГ		АТ к ТГ		АТ к ТПО	
	I a (-)	I b (+)	II a (-)	II b (+)	III a (-)	III b (+)
Верхняя прямая мышца (ВПМ)						
МСКТ	0,49±0,03*	0,54±0,02	0,53±0,03**	0,61±0,02	0,56±0,02	0,57±0,02
УЗИ	0,49±0,02****	0,63±0,02	0,64±0,04	0,59±0,02	0,65±0,05	0,59±0,02
Нижняя прямая мышца (НПМ)						
МСКТ	0,57±0,04	0,63±0,02	0,62±0,03*	0,70±0,03	0,60±0,03*	0,68±0,02
УЗИ	0,57±0,03*	0,63±0,02	0,56±0,04*	0,63±0,02	0,58±0,05	0,62±0,02
Латеральная прямая мышца (ЛПМ)						
МСКТ	0,82±0,04**	0,70±0,02	0,72±0,03	0,64±0,03	0,81±0,04****	0,62±0,03
УЗИ	0,55±0,02****	0,45±0,02	0,50±0,03	0,55±0,02	0,52±0,03	0,53±0,02
Медиальная прямая мышца (МПМ)						
МСКТ	0,82±0,04	0,81±0,03	0,77±0,04	0,72±0,04	0,86±0,04***	0,70±0,03
УЗИ	0,63±0,02	0,58±0,03	0,59±0,03	0,63±0,03	0,60±0,04	0,64±0,02
Суммарный мышечный индекс (СМИ)						
МСКТ	2,62±0,10	2,62±0,06	2,54±0,07	2,52±0,08	2,70±0,08**	2,47±0,06
УЗИ	2,07±0,09***	2,42±0,05	2,30±0,11	2,42±0,08	2,34±0,15	2,40±0,07

Примечание: достоверность различий внутри группы * - p<0,1; ** - p<0,05, *** - p<0,01; **** - p<0,001

Средне-интегральный групповой показатель диплопии, оцененный в баллах по шкале Гормана, оказался более высоким у носителей АТ к рТТГ. Факты косвенно подтверждали большее вовлечение глазодвигательных мышц у лиц-носителей тиреоидных АТ к рТТГ (таблица 5).

Таблица 5 - Средне-групповые показатели диплопии по шкале Гормана (в баллах) в зависимости от носительства тиреоидных антител

Период наблюдения	АТ к рТТГ		АТ к ТГ		АТ к ТПО	
	I a (-)	I b (+)	II a (-)	II b (+)	III a (-)	III b (+)
первично	0,70±0,15	0,88±0,09	0,94±0,15	0,78±0,13	1,12±0,22*	0,76±0,10
6 месяцев	0,31±0,18**	0,87±0,19	2,00 ±0,59***	0,64±0,13	1,00±0,46	1,00±0,65
12 месяцев	0,28±0,09	0,49±0,11	0,43±0,09**	0,14±0,09	0,36±0,19	0,35±0,08

Примечание: достоверность различий внутри группы: * - p<0,1, ** - p<0,05, *** - p<0,01

Тесная прямая связь обнаружена между носительством АТ к ТПО, АТ к рТТГ и отеком век. Больные ЭОП носители АТ к ТПО и АТ к рТТГ отличались более выраженными отеками век (таблица 6).

Таблица 6 - Средне-интегральные показатели отека век (в баллах) в зависимости от носительства тиреоидных антител

Вид АТ	Веко	Серонегативные пациенты	Серопозитивные пациенты	Достоверность различий, p
АТ к рТТГ	Верхнее веко	0,57 ± 0,07	1,01 ± 0,04	p<0,001
	Нижнее веко	0,26 ± 0,07	0,59 ± 0,05	p<0,001
АТ к ТГ	Верхнее веко	0,88 ± 0,06	0,85 ± 0,06	p=0,7604, н/д
	Нижнее веко	0,53 ± 0,07	0,55 ± 0,06	p=0,8163, н/д
АТ к ТПО	Верхнее веко	0,80 ± 0,08	0,93 ± 0,05	p=0,1348, н/д
	Нижнее веко	0,38 ± 0,09	0,62 ± 0,06	p<0,05

Таким образом, было установлено, что каждый из типов тиреоидных антител коррелирует с вполне конкретными клинико-морфологическими и рентгеновскими признаками заболевания.

Вполне закономерно, что выявленная связь подтверждена на уровне основных характеристик ЭОП: активностью и тяжестью. Так, тесная прямая связь выявлена между АТ к рТТГ и интегральными показателями активности по шкале CAS ($r=0,29189$, $p<0,001$), а также, с показателями тяжести: коэффициент корреляции по Пирсону с NOSPECS 1 (O) составил $r=0,15493$ ($p<0,05$), NOSPECS 2 (S) $r=0,19993$ ($p<0,01$), с NOSPECS 3 (P) $r=0,18979$ ($p<0,01$), NOSPECS 4 (E) $r=0,21002$ ($p<0,001$); с суммарным интегральным показателем тяжести ЭОП: $r=0,23917$ ($p<0,001$). Носительство АТ к ТГ коррелировало со средне-групповой активностью по шкале CAS в баллах ($r=0,3566$, $p<0,001$), тяжестью по NOSPECS: класс 3 (P): $r=0,3094$, $p<0,001$; класс 2 (S): $r=0,1783$, $p<0,05$) и средне-интегральными показателями тяжести ($r=0,1822$, $p<0,05$). Достоверно чаще активные формы ЭОП развивались у носителей АТ к ТПО (78,7%, $p<0,001$); их средне-групповой интегральный показатель активности ЭОП в 1,4 раза превышал аналогичный показатель серонегативных лиц ($p<0,001$). Связь АТ к ТПО с активностью ЭОП подтверждали коэффициенты корреляции: по Пирсону: $r=0,42733$, $p=0,0001$, $p<0,001$; Спирману $r=0,42733$, $p=0,0001$, $p<0,001$; Тау-В Кендаллу $k=0,42733$, $p=0,0001$, $p<0,001$. Доказана корреляционная связь АТ к ТПО с активностью по шкале CAS ($r=0,308$, $p<0,001$) и тяжестью по NOSPECS (класс 2 (S): $r=0,1848$, $p<0,05$; класс 3 (P): $r=0,2367$, $p<0,01$). Наряду с этим, уровень АТ к ТПО коррелировал с продолжительностью активного периода заболевания. Данные демонстрировали разную степень ассоциативной связи тиреоидных антител с клиническими проявлениями ЭОП. В частности, при высоких уровнях АТ к рТТГ и ТГ был выше экзофтальм, чаще и в большей степени поражались ЭОМ, у носителей АТ к рТТГ и АТ к ТПО чаще и сильнее отекали веки. У носителей АТ к ТГ, наряду с ЭОМ, поражалась РБК; повышались средне-групповые показатели экзофтальма. Данные позволяли думать о том, что у этих антител разные точки приложения в орбите. Их комбинация могла определять выбор структур орбиты в качестве мишени аутоиммунной агрессии, а вместе с этим, определять активность и тяжесть заболевания. С целью проверки гипотезы мы провели риск-анализ с оценкой 95% ДИ, рассматривая в качестве самостоятельных и независимых факторов риска мононосительство по каждому из типов тиреоидных антител, а также синхронное носительство различных комбинаций (таблица 7). Было установлено, что риск развития активных форм ЭОП (CAS ≥ 3 балла) достоверно возрастает в 1,5-1,6-2,3 раза в случае носительства АТ к ТГ - АТ к ТПО – АТ к рТТГ, соответственно. При этом риск развития высокоактивных форм (CAS ≥ 5 баллов) повышался у мононосителей АТ к ТПО (в 1,7 раза) и АТ к ТГ (в 3,1 раза), а также в случае их синхронного носительства (в 1,9 раз). Факт подчеркивает важную роль АТ к ТГ и к ТПО в поддержании амплитуды воспаления орбиты ($p<0,001$). Синхронное носительство других комбинаций тиреоидных антител не влияло на вероятность амплитуды воспаления орбиты. Обращает на себя внимание тот факт, что вероятность развития высокоактивных форм у носителей АТ к рТТГ оказалась ниже, чем у носителей АТ к ТПО и АТ к ТГ: RR=1,4 против RR=2,7 и RR=4,7. Хотя, вероятно, в большей степени амплитуда воспаления коррелирует с

количественными показателями АТ к рТТГ. Этот факт отражают регрессионные уравнения (см. далее). Тип носительства коррелировал с вероятностью развития тяжелых форм заболевания. Причем, наиболее тяжелые формы ассоциировались с мононосительством АТ к ТГ и ТПО, чем АТ к рТТГ (таблица 8).

Таблица 7 - 95% доверительный интервал с оценкой риска развития активных и высокоактивных форм ЭОП у носителей тиреоидных антител больных ДТЗ

Показатели	RR	Границы 95% доверительного интервала	Достоверность различий, p
АТ к рТТГ	2,3	1,503-3,449	p<0,001
АТ к ТПО	1,6	1,209-2,224	p<0,001
АТ к ТГ	1,5	1,180-1,869	p<0,001
АТ к ТГ + АТ к ТПО	1,6	1,176-2,161	p<0,001
АТ к рТТГ + АТ к ТПО	2,1	1,058-4,081	p<0,01
АТ к рТТГ + АТ к ТГ	2,3	1,252-4,045	p<0,001
АТ к рТТГ + АТ к ТГ+ АТ к ТПО	1,9	0,995-3,466	p<0,01
95% доверительный интервал с оценкой риска развития высокоактивных форм ЭОП			
АТ к рТТГ	1,4	0,660-3,033	0,3444, н/д
АТ к ТПО	2,7	0,972-7,291	p<0,05
АТ к ТГ	4,7	1,703-13,113	p<0,001
АТ к ТГ + АТ к ТПО	3,0	1,108-8,124	p<0,05
АТ к рТТГ + АТ к ТПО	1,3	0,349- 4,977	0,6653, н/д
АТ к рТТГ + АТ к ТГ	2,3	0,570-8,889	0,1722, н/д
АТ к рТТГ + АТ к ТГ+ АТ к ТПО	1,4	0,387-5,278	0,5611, н/д

Таблица 8 - 95% доверительный интервал с оценкой риска развития тяжелых форм ЭОП среди носителей тиреоидных антител и серонегативных больных ДТЗ

Показатели	RR	Границы 95% доверительного интервала	Достоверность различий, p
АТ к рТТГ	1,7	0,847-3,380	н/д, p=0,1030
АТ к ТГ	2,6	1,236-5,417	p<0,01
АТ к ТПО	3,4	1,247-9,035	p<0,01
АТ к рТТГ + АТ к ТПО	1,8	0,495-6,757	н/д, p=0,2902
АТ к рТТГ + АТ к ТГ	1,5	0,581-3,752	н/д, p=0,3748
АТ к ТГ + АТ к ТПО	3,0	1,107-7,901	p<0,01
АТ к рТТГ + АТ к ТПО + АТ к ТГ	1,9	0,519-6,777	н/д, p=0,2592

Мы не обнаружили достоверной связи между оптической нейропатией и мононосительством АТ к рТТГ, что могло объясняться небольшим количеством серонегативных пациентов по этим антителам и его комбинациям с другими антителами. Однако достоверная связь выявлена по АТ к ТПО и ТГ (RR=3,2, p<0,01; RR=2,5, p<0,01) и их комбинации (RR=2,8, p<0,05). Учитывая, что эти АТ могут отсутствовать в популяции больных ДТЗ, мы предположили, что в развитии оптической нейропатии участвуют экстратиреоидные АТ и провели серологическое картирование с широкой панелью экстратиреоидных АТ с целью поиска маркеров риска развития ОН, ассоциированной с ЭОП.

Выявлены системные нарушения экстратиреоидного аутоиммунитета у больных ЭОП (таблица 9).

Таблица 9 - Серологические показатели антител у больных эндокринной офтальмопатией в зависимости от развития оптической нейропатии

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА		ВИД ПАТОЛОГИИ		контроль (n=50)
		ЭОП без ОН (n=85)	ЭОП с ОН (n=17)	
Антитела к ENO-1	Mean±SD	0,43±0,09	0,37±0,15***	0,56±0,19
Антитела к MBP	Mean±SD	0,41±0,16	0,39±0,15*	0,49±0,20
Антитела к NSE	Mean±SD	0,34±0,10	0,33±0,13	0,37±0,08
Антитела к Tβ ₄	Mean±SD	0,11±0,08	0,09±0,03**	0,23±0,11
Антитела к α-кристаллину	Mean±SD	0,75±0,18***	0,85±0,38***	0,29±0,16
Антитела к родопсину	Mean±SD	0,91±0,19	0,85±0,13***	1,13±0,13
Антитела к GAPDH	Mean±SD	0,46±0,26*	0,32±0,14	0,36±0,15
Антитела к актину	Mean±SD	0,45±0,14**	0,33±0,10***	0,50±0,21
Антитела к α-фодрину	Mean±SD	0,33±0,11**	0,24±0,09*	0,39±0,17

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. n – количество орбит.

По сравнению с контролем, имело место комплексное снижение уровня антител к ENO-1 ($p < 0,001$), MBP ($p < 0,05$), Tβ₄ ($p < 0,1$), родопсину ($p < 0,001$) и α-фодрину ($p < 0,01$), на фоне повышения АТ к α-кристаллину ($p < 0,01$). Системный дефицит АТ к актину и фодрину в сочетании с дефектами местного иммунитета, проявляющимися избыточным уровнем АТ к ENO-1, родопсину и α-кристаллину ассоциировался с развитием ОН. Более глубокие нарушения антителообразования развивались на фоне гипотиреоза. Это позволяло предположить, что этот тип тиреоидных дисфункций сопровождается более глубокими дефектами антиапоптотической защиты нейронов сетчатки. Повышение продукции АТ к кристаллинам подтверждало напряженность иммуно-молекулярного гомеостаза.

Целью работы была разработка надежной, высокоточной технологии прогнозирования риска развития высокоактивных, тяжелых и длительно текущих форм у больных ЭОП. Для этого использовали *метод регрессионного моделирования*. Методика состояла в следующем: пациента обследовали, опрашивали и получали показатели. После подстановки индивидуальных значений показателей в регрессионное уравнение, получали вероятность риска и срока развития, предполагаемую активность и/или тяжесть ЭОП, продолжительность активного периода у конкретного пациента. Регрессионные уравнения позволяли моделировать ближайший и отдаленный прогноз ЭОП. В качестве ближайшего прогноза мы рассматривали временной промежуток ≤1 года включительно со дня манифестации ДТЗ (этап медикаментозной коррекции тиреоидных дисфункций). Ожидаемую активность манифестной ЭОП рассчитывали на первом визите, решая уравнение 1.

Уравнение 1

$$\text{Активность ЭОП} = 2,699 + 1,115 \times \text{код другого АИЗ} - 0,304 \times \text{код тиреотоксикоза на этапе манифестации ЭОП} + 0,257 \times \text{код курения} + 0,599 \times \text{код ожирения}$$

В уравнение на место «другого аутоиммунного заболевания» (например, сахарного диабета), курения и ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), влияющих на характеристики заболевания, ставят цифру «1», если пациент курит или имеет ожирение, и «0» – если эти факторы отсутствуют. На место «тиреотоксикоза» ставят «0», если он отсутствует, цифру «1» – если имел место субклинический тиреотоксикоз к началу ЭОП и цифру «2» – в случае манифестной формы ТТ. Решая уравнение 1, получают активность в баллах. Число выше 5 баллов – указывает на высокую активность заболевания, 3-4 – на умеренную, <3 – слабоактивную форму.

При наличии серологических показателей прогноз активности ЭОП рассчитывают по уравнению 2:

Уравнение 2

$$\text{Активность ЭОП} = 2,439 - 0,315 \times \text{код тиреотоксикоза на этапе манифестации ЭОП} + 0,598 \times \text{код носительства АТ к ТПО} + 0,630 \times \text{код носительства АТ к ТГ} + 0,02 \times \text{серологический уровень АТ к рТТГ (мЕд/л)}$$

Фактор риска – тиреотоксикоз на этапе манифестации ЭОП - кодируют указанным выше способом, факторы риска – носительство АТ к ТПО и ТГ кодируют цифрой «1» – если серологические показатели выше верхней границы нормы, и «0» – в случае их отсутствия или нормы. Подставляют в уравнение персонализированные серологические уровни АТ к рТТГ (мЕд/л) пациента. Решая уравнение, получают прогнозируемую активность ЭОП в баллах.

В отсутствии данных о характере тиреоидных дисфункций на день приема, прогноз активности можно получить с помощью уравнения 3.

Уравнение 3

$$\text{Активность ЭОП} = 0,435 + 0,197 \times \text{код носительства АТ к ТПО} + 0,152 \times \text{код носительства АТ к ТГ} + 0,003 \times \text{серологический уровень АТ к рТТГ (мЕд/л) на этапе манифестации ЭОП}$$

Факт носительства тиреоидных антител к ТПО и к ТГ кодируют цифрой «1» – если серологические показатели выходят за верхнюю границу нормы, и «0» – если их нет или они в пределах нормы. Подставляя в уравнение персонализированные серологические показатели АТ к рТТГ (мЕд/л) пациента на этапе манифестации ЭОП, получаем значение активности в баллах. Получив итоговое число <1, прогнозируют активность по шкале CAS ≤ 3 баллам; при ≥ 1 – рассчитывают на активность заболевания: CAS >3 баллов.

Аналогично рассчитывают тяжесть заболевания на этапе медикаментозной коррекции (так называемый ближайший прогноз) с помощью уравнения 4.

Уравнение 4

$$\text{Тяжесть ЭОП} = 0,691 - 0,188 \times \text{код наследственности по ЭОП} + 0,412 \times \text{код другого АИЗ} + 0,119 \times \text{код курения} + 0,323 \times \text{код ожирения} + 0,003 \times \text{объем ЩЖ (см}^3\text{)}$$

В случае присутствия у больного на этапе манифестации ЭОП факторов риска (курение, наследственность, другое аутоиммунное заболевание, ожирение) на их место подставляют число «1» и в случае отсутствия – «0», объем щитовидной железы выставляют в см³. Решая уравнение,

получают числовой показатель от 0 до 2, где <1 - соответствует легкой, 1 - 2 - средней, >2 - тяжелой степени тяжести заболевания.

С учетом экзогенных и эндогенных факторов риска (курение, носительство АТ к ТПО и ТГ, количественные показатели АТ к рТТГ на этапе манифестации ЭОП) тяжесть ЭОП рассчитывают по уравнению 5.

Уравнение 5

$$\text{Тяжесть ЭОП} = 0,673 + 0,070 \times \text{код курения} + 0,243 \times \text{код носительства АТ к ТГ} + 0,004 \times \text{серологический уровень АТ к рТТГ (мЕд/л) на этапе манифестации ЭОП}$$

Первые 3 фактора кодируют указанным выше способом, вносят количество АТ к рТТГ (мЕд/л) и получают итоговое число, указывающее на ранг тяжести ЭОП, где <1 - соответствует легкой, от 1 до 2 - средней, >2 - тяжелой степени тяжести заболевания.

Рассчитать время развития ЭОП, начиная со дня манифестации ДТЗ, можно уравнением 6.

Уравнение 6

$$\text{Временный промежуток между развитием ДТЗ и ЭОП} = 1,890 + 0,157 \times \text{объем ЩЖ (см}^3\text{)} + 0,141 \times \text{серологический уровень АТ к рТТГ (мЕд/л)}$$

При этом объем щитовидной железы указывают в см³, выставляя персональные показатели пациента, как и серологические показатели антител к рТТГ (мЕд/л) на этапе манифестации. Решив уравнение, получают временной промежуток в месяцах между ДТЗ и ЭОП.

Отдаленный прогноз активности и тяжести ЭОП на фоне применения радикальной технологии лечения ДТЗ можно рассчитать по уравнениям 7-9. Среди факторов риска, введенных в уравнение 7, вводится длительность медикаментозного лечения до операции на щитовидной железе или радиойодтерапия (РЙТ) в месяцах, и носительство антител к ТПО, закодированное цифрой «1» – если серологические показатели выходят за верхнюю границу нормы, и «0» – если их нет или они в пределах нормы. Оба фактора повышают ранг активности. Подставляем персонализированные значения в уравнение и, решив его, мы получаем активность в баллах.

Уравнение 7

$$\text{Активность}^2 \text{ ЭОП} = 0,692 + 0,017 \times \text{длительность медикаментозного лечения (мес)} + 0,743 \times \text{код носительства АТ к ТПО на этапе манифестации ЭОП}$$

Уравнение 8 позволяет решить задачи с помощью показателей иммунного статуса. Для этого достаточно подставить в уравнение цифру «1» – если серологические показатели АТ к ТПО на этапе манифестации ЭОП выходят за верхнюю границу нормы, и «0» – если их нет или они в пределах нормы, и поставить в формулу серологический уровень АТ к рТТГ. Как видно из уравнения, в прогнозе имеет значение феномен мультисеропозитивности.

Уравнение 8

$$\text{Активность}^2 \text{ ЭОП} = 0,815 + 0,803 \times \text{код носительства АТ к ТПО на этапе манифестации ЭОП} + 0,015 \times \text{серологический уровень АТ к рТТГ (мЕд/л) на этапе манифестации ЭОП}$$

Для расчета ранга тяжести в отдаленном периоде наблюдения у больных, перенесших реоперацию по поводу нерадикального хирургического удаления/нерадикально выполненной радиойодтерапии щитовидной железы и реактивации ЭОП, используют уравнение 9.

Уравнение 9

$$\text{Тяжесть}^2 \text{ ЭОП} = 0,563 + 1,190 \times \text{код реоперации или повторной РЙТ} + 0,248 \times \text{код носительства антител к ТГ на этапе манифестации ЭОП}$$

Оба фактора риска, введенных в уравнение, имеют код «1» в случае их наличия у больного и «0» – в случае отсутствия. Наибольший вес при этом имеет факт нерадикально выполненной технологии.

Таким образом, проанализировано значение известных факторов риска, и выявлен ряд новых факторов, комбинация которых определяет вероятность развития, прогрессирования заболевания и его исход. Они с успехом могут быть использованы в качестве маркеров прогнозирования ключевых характеристик заболевания на любом этапе лечения заболевания щитовидной железы. Из регрессионных уравнений видно, что каждый из членов уравнения является самостоятельным и независимым фактором риска и вносит свою «лепту» в повышение амплитуды воспаления в орбите и тяжести заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Симптомы тиреотоксикоза Мебиуса и Зенгера встречаются у 81,7% - 66,2% больных на этапе манифестации ЭОП, развившейся на фоне ДТЗ, их частота урежается на фоне медикаментозного и радикального лечения (хирургического и радиойодтерапии) тиреоидного заболевания до частоты 63,8% - 26,9%, соответственно ($p < 0,001$); они тесно коррелируют с тиреоидными дисфункциями, с активностью и тяжестью ЭОП ($p < 0,05$, $p < 0,001$), что позволяет считать их экспертными диагностическими критериями обоих заболеваний и раскрывает возможности применения в качестве моносимптомов и комбинации в ранней клинической диагностике ЭОП.
2. Состояние тиреоидного аутоиммунитета играет важную роль в клинических проявлениях ЭОП, определяя клинический симптомокомплекс и форму заболевания: мононосительство антител к рТТГ и к ТПО коррелирует с отеком век ($r = 0,22144$, $p < 0,001$; $r = 0,31306$, $p < 0,001$), экзофтальмом ($r = 0,24849$, $p < 0,001$; $r = 0,2367$, $p < 0,01$), суммарным мышечным индексом ($r = 0,30372$, $p < 0,01$) и с максимальной рентгеновской плотностью мышц (рентгеновский признак фиброза); мононосительство антител к ТГ коррелирует с минимальной рентгеновской плотностью орбитальной клетчатки (рентгеновский признак отека, $p < 0,05$) и размерами верхней и нижней прямой глазодвигательных мышц ($p < 0,05$, $p < 0,1$).
3. Доказана тесная прямая связь между носительством АТ к рТТГ и интегральными показателями активности по шкале CAS ($r = 0,29189$, $p < 0,001$) и тяжести по NOSPECS 1 (O) ($r = 0,15493$; $p < 0,05$), NOSPECS 2 (S) ($r = 0,19993$, $p < 0,01$), NOSPECS 3 (P) ($r = 0,18979$, $p < 0,01$), NOSPECS 4 (E) ($r = 0,21002$, $p < 0,001$); а также с суммарным интегральным показателем тяжести ЭОП ($r = 0,23917$, $p < 0,001$); носительство АТ к ТГ коррелировало со средне-групповым показателем

активности в баллах ($r=0,3566$, $p<0,001$), с тяжестью по NOSPECS: класс 3 (P) ($r=0,3094$, $p<0,001$), класс 2 (S) ($r=0,1783$, $p<0,05$) и средне-интегральными показателями тяжести ($r=0,1822$, $p<0,05$); доказана корреляционная связь АТ к ТПО с активностью по шкале CAS ($r=0,308$, $p<0,001$) и тяжестью по NOSPECS класс 2 (S): $r=0,1848$, $p<0,05$; класс 3 (P): $r=0,2367$, $p<0,01$; что в совокупностиотягощает течение и прогноз заболевания.

4. Установлено, что риск развития активных ($CAS \geq 3$ баллов) и высокоактивных ($CAS \geq 5$ баллов) форм ЭОП повышается в случае мононосительства АТ к ТГ ($RR = 1,5$; $RR = 4,7$; $p<0,001$), АТ к ТПО ($RR=1,6$; $p<0,001$, $RR=2,7$; $p<0,05$), АТ к рТТГ ($RR=2,3$, $p<0,001$); а также в случае синхронного носительства АТ к ТПО и ТГ ($RR=1,6$; $p<0,001$; $RR=3,0$; $p<0,05$); риск развития тяжелых форм повышается в случае мононосительства АТ к ТПО и ТГ ($RR=3,2$, $p<0,01$; $RR=2,5$, $p<0,01$) и их комбинации ($RR=2,8$, $p<0,05$), что позволяет их считать независимыми иммунологическими прогностическими маркерами.

5. Серологическое картирование экстратиреоидных антител к маркерам нейрональной дифференцировки выявило комплексные системные нарушения у больных ЭОП, ассоциированной с ДТЗ: дефицит антител к ENO-1 ($p<0,001$), MBP ($p<0,05$), Т β_4 ($p<0,01$), родопсину ($p<0,001$) и α -фодрину ($p<0,01$), на фоне повышения АТ к α -кристаллину ($p<0,01$); оптическая нейропатия ассоциировалась с глубоким дефицитом АТ к актину и α -фодрину (отвечающих за сохранность цитоскелета и проведение нервных импульсов в зрительном каскаде), что позволяет считать их иммуно-молекулярными маркерами риска развития оптической нейропатии.

6. Разработана высокоточная технология прогнозирования (регрессионные уравнения) с возможностью моделирования прогноза (временного промежутка между атакой ДТЗ и манифестацией ЭОП, активности и тяжести) на любом этапе наблюдения в зависимости от комплексного сочетания внешних и внутренних факторов риска (курение, ожирение, наличие другого АИЗ, тиреотоксикоз на момент манифестации ЭОП, объем щитовидной железы, длительность медикаментозного лечения, факт носительства и количественные показатели тиреоидных антител).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется раннюю клиническую диагностику ЭОП проводить на основании тестирования симптомов Мебиуса и Зенгера; в случае положительных моносимптомов, присутствия комбинации симптомов Мебиуса и Зенгера, и их сочетания с симптомом Дальримпля (специфичность: 98,1%) следует диагностировать ЭОП.

2. Рекомендовано в алгоритм лабораторных исследований у больных диффузным токсическим зобом включить комплексное определение количественных показателей тиреоидных антител к рТТГ, антител к ТГ и антител к ТПО; при выявлении феномена мультисеропозитивности с комбинацией АТ к рТТГ + АТ к ТПО или АТ к рТТГ + АТ к ТГ или АТ к ТГ+ АТ к ТПО считать риск развития активных/высокоактивных и тяжелых форм ЭОП высоким и показанием для сокращения временного интервала между визитами к офтальмологу.

3. С целью ранней диагностики и своевременного лечения рекомендуется просчитывать вероятные сроки развития ЭОП у больных диффузным токсическим зобом, используя соответствующее регрессионное уравнение.
4. С целью профилактики, а также своевременного и адекватного лечения рекомендуется просчитывать вероятность развития тяжелых форм ЭОП на этапе манифестации с помощью соответствующих регрессионных уравнений.
5. У больных, перенесших реоперацию по поводу нерадикального хирургического удаления/нерадикально выполненной радиойодтерапии щитовидной железы, расчет ранга тяжести и активности ЭОП в отдаленном периоде наблюдения, рекомендуется проводить, используя соответствующие регрессионные уравнения.
6. Рекомендуется при планировании алгоритма ведения больного, рассчитывать предполагаемую активность ЭОП, развившейся на фоне ДТЗ, используя регрессионное уравнение.
7. Прогнозирование риска развития оптической нейропатии, рекомендуется проводить на основании комплексной оценки экстратиреоидного аутоиммунитета с количественным определением серологических маркеров риска и в случае обнаружения системного дефицита АТ к актину и α -фодрину (отвечающих за сохранность цитоскелета и проведение нервных импульсов в зрительном каскаде), дефицита АТ к Т β ₄ (осуществляющим контроль иммунного гомеостаза) на фоне повышения АТ к α -кристаллину следует считать риск развития ОН высоким.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Лихванцева, В.Г. Концептуальные представления об эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева, М.А. Колесникова, **Е.А. Руденко** // Материалы научной конференции университета, посвященные 60-летию со дня основания РязГМУ имени академика И.П. Павлова на Рязанской земле. – Рязань, 2010. - С. 40-42.
2. Антитела к тиреопероксидазе у пациентов с болезнью Грейвса, как фактор риска развития тяжелых и высокоактивных форм эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с Международным участием. – М., 2011. – С. 517-519. – (Соавт.: Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, О.А. Гонтюрова, В.А. Выгодин).
3. К вопросу о роли антител у тиреопероксидазе при эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2011. – №4. – С. 104-109. – (Соавт.: Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, О.А. Гонтюрова, В.А. Выгодин).
4. Клинические и иммунологические параллели при эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с Международным участием. – М., 2011. – С. 520-521. – (Соавт.: Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, О.А. Гонтюрова, В.А. Выгодин).
5. Особенности клинических проявлений эндокринной офтальмопатии у пациентов-носителей аутоантител к тиреопероксидазе [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. - 2011. – №3. – С. 69-74. – (Соавт.: Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, О.А. Гонтюрова, В.А. Выгодин).
6. Лихванцева, В.Г. Системная персистенция антител к тиреопероксидазе, как фактор риска развития дистиреоидной оптической нейропатии у пациентов с болезнью Грейвса [Текст] / В.Г. Лихванцева, **Е.А. Руденко** // Сборник XIII научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2012. – С.44-46.
7. Морфологические изменения структуры при аутоиммунном дакриoadените, ассоциированном с эндокринной офтальмопатией [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Вестник**

офтальмологии. – 2012. – №6. – С. 15-19. – (Соавт.: Т.Н. Сафонова, О.А. Гонтюрова, Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, В.А. Выгодин).

8. Рентгенологические особенности эндокринной офтальмопатии с вовлечением слезной железы [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Офтальмология.** – 2012. – Т. 9, №3. – С.61-64. – (Соавт.: Т.Н. Сафонова, О.А. Гонтюрова, Н.Ю. Свириденко, **Е.А. Руденко**, В.А. Выгодин).

9. Динамика офтальмотонуса у пациентов с эндокринной офтальмопатией на фоне лечение болезни Грейвса [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Глаукома.** – 2013. – №4. – С.52-61. – (Соавт.: Е.В. Коростелёва **Е.А., Руденко**, М.В. Соломатина, К.И. Табеева, В.А. Выгодин).

10. Изучение роли тиреотропного и тиреоидных гормонов в популяции пациентов с эндокринной офтальмопатии и болезнью Грейвса [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Глаукома.** – 2013.– №3 (2) . – С. 90-95. – (Соавт.: Е.В. Коростелёва, **Е.А. Руденко**, В.А. Выгодин).

11. Изучение роли экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов в слезной железе при эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Офтальмология.** – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 21–25. – (Соавт.: Т.Н. Сафонова, О.А. Гонтюрова, Н.Ю. Свириденко, К.А. Кузьмин, **Е.А. Руденко**).

12. Роль гормонального дисбаланса в развитии аутоиммунного дакриoadенита при эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Офтальмология.** – 2013. – Т.10, № 2. – С. 58-60. – (Соавт.: Т.Н. Сафонова, О.А. Гонтюрова, **Е.А. Руденко**, В.А. Выгодин).

13. Функциональные показатели слезопродукции при эндокринной офтальмопатии [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Вестник офтальмологии.** – 2013. – Т.129,№3. – С. 74-78. – (Соавт.: Т.Н. Сафонова, О.А. Гонтюрова, **Е.А. Руденко**, В.А. Выгодин).

14. The study of autoimmune orbital inflammation role in the development of ocular hypertension [Text] / V.G. Likhvantseva [et al.] // Национальный журнал глаукома. – 2014. – №1. – С. 6-12. – (Co-auth.: E.V. Korosteleva, **Е.А. Rudenko**, V.A. Vygodin).

15. Динамика глазных симптомов тиреотоксикоза у больных эндокринной офтальмопатией на фоне лечения заболевания щитовидной железы [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Практическая медицина.** – 2016. – Т.1, №2 (94) . – С. 90–94. – (Соавт.: **Е.А. Руденко**, Е.В. Коростелёва, С.В. Буданова).

16. Изучение возможностей ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии на основе глазных симптомов тиреотоксикоза [Текст] / В.Г. Лихванцева [и др.] // **Офтальмология.** - 2016. – Т.13, №4. – С. 252-259. – (Соавт.: **Е.А. Руденко**, С.Г. Капкина, В.А. Выгодин).

Патенты по теме диссертации

Патент 2460072 РФ, МПК G01N33/49. Способ прогнозирования клинического течения эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса на основе определения антител к тиреопероксидазе [Текст] / В.Г. Лихванцева, **Е.А. Руденко.** – № 2011123465/15. – заявл. 06.09.2011.- опубл. 27.08.2012.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген	ТГ - тиреоглобулин
АИЗ – аутоиммунное заболевание	ТПО – тиреопероксидаза
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	ТТ - тиреотоксикоз
АТ – антитела	ТТГ – тиреотропный гормон
АТ к рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона	ТЭ – тиреотоксический экзофтальм
ВПМ – верхняя прямая мышца	ЩЖ – щитовидная железа
ДИ – доверительный интервал	ЭОМ – экстраокулярные мышцы
ДТЗ – диффузный токсический зоб	ЭОП – эндокринная офтальмопатия
ЛПМ – латеральная прямая мышца	CAS (Clinical Activity Score) – шкала клинической активности
МПМ – медиальная прямая мышца	ENO-1 – энолаза-1
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	GAPDH – глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа
НПМ – нижняя прямая мышца	MBP (myelin basic protein) – основной белок миелина
ОН – оптическая нейропатия	NOSPECS – классификация тяжести эндокринной офтальмопатии
РБК – ретробульбарная клетчатка	NSE – нейрон-специфическая энолаза
свТ ₃ – свободный трийодтиронин	ТВ ₄ – тимозин бета-4
свТ ₄ – свободный тироксин	
СМИ – суммарный мышечный индекс	