

На правах рукописи

МАРТИРОСЯН НАРИНЕ СТЕПАНОВНА

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ
ОФТАЛЬМОПАТИИ**

14.01.02 – Эндокринология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Петунина Нина Александровна

Официальные оппоненты:

Свириденко Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора по лечебной работе Института клинической эндокринологии

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» марта 2016 года в «10.00» часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 при ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России по адресу: 125993, г.Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России по адресу 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) - это потенциально опасное для зрения, хроническое аутоиммунное заболевание орбит, тесно ассоциированное с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц, с последующим развитием фиброза. Даже легкая форма ЭОП может значительно снизить качество жизни пациента. Чаще всего (90% случаев) ЭОП ассоциирована с болезнью Грейвса (БГ), но также встречается при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ) (5%). В 5% случаев ЭОП развивается при отсутствии аутоиммунного процесса в ткани и дисфункции щитовидной железы (эутиреоидная болезнь Грейвса, ЭБГ). Однако только у 25-50% пациентов с БГ развивается клиника ЭОП, что может быть связано с тем, что это два различных заболевания с разной генетической предрасположенностью. К факторам риска развития и прогрессирования ЭОП относятся этническая принадлежность, пол, тактика лечения тиреотоксикоза (терапия радиоактивным йодом, РЙТ), нарушение функции ЩЖ и курение [Wiersinga W et al, 2010].

Как и другие аутоиммунные заболевания, предполагается, что ЭОП является многофакторным заболеванием, при котором сочетание генетической предрасположенности с неблагоприятным действием факторов внешней среды запускает каскад реакций в иммунной системе, приводящий к аутоагрессии с поражением ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц.

Роль генетических факторов в развитии ЭОП остается не до конца ясной. Актуальность изучения молекулярной генетики ЭОП обусловлена, главным образом, возможностью приблизиться к идентификации генов, предрасполагающих к ЭОП, и понять, какие именно гены и как определяют развитие и течение этого заболевания, оценить их вклад в генетическую предрасположенность к ЭОП, оценить влияние генетической предрасположенности на прогноз течения, эффективность лечения и исходы заболевания.

Большинство авторов считает, что основным аутоантигеном при этом заболевании является рецептор тиреотропного гормона (рТТГ). Однако, по разным источникам, до 30 % пациентов с ЭОП имеют отрицательные или погранично позитивные результаты антител к рТТГ. Причиной этого может быть низкая чувствительность имеющихся тестов или низкая роль антител к рТТГ в развитии ЭОП в этом случае. Другими возможными мишенями аутоиммунной реакции могут быть компоненты орбитальных тканей, такие как,

коллаген XIII, экспрессируемый на мембране орбитальных фибробластов (ОФ), и кальсеквестрин, кальций-связывающий белок, расположенный в сарколемме миофибрилл.

Представляется актуальным на основании иммунологических и генетических методов исследования улучшить возможности диагностики и прогнозирования течения ЭОП, установить факторы, влияющие на риск рецидива ЭОП и эффективность лечения.

Степень разработанности проблемы

Изучение генетической предрасположенности к ЭОП в основном проводилось на ряде монголоидных популяций и не может экстраполироваться на другие расы. В этих исследованиях была выявлена ассоциация с полиморфными маркерами генов *CTLA4*, *HLA-DRB1*, *TNF* и др. [Zhang et al, 2006, Liu et al, 2012, Du et al, 2014]. По всей видимости, ЭОП относится к полигенным заболеваниям с многофакторным типом наследования. Необходимость проведения исследования на больных русского происхождения не вызывает сомнений, так как известно, что вклад различных генов в формирование предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям существенно различается в разных популяциях.

В последние годы выполнен ряд работ, целью которых было выявление иммунологических маркеров активности и тяжести ЭОП. Показано, что высокая концентрация CTLA-4 коррелирует с тяжестью ЭОП [Daroszewski et al, 2009]. Уровень молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и L-селектин повышены у пациентов с активной ЭОП [Myśliwiec et al, 2001]. Антитела к кальсеквестрину и коллагену XIII в сыворотке крови могут быть специфичными маркерами ЭОП [Gopinath et al, 2006]. Однако исследования проводились на небольших группах пациентов и роль иммунологических маркеров в развитии и прогнозировании течения ЭОП недостаточна изучена. В тоже время диагностика ЭОП может вызывать затруднения из-за отсутствия специфических диагностических клинических признаков и подтверждающих тестов.

Хотя роль антител к рТТГ в патогенезе ЭОП признана большинством ученых и клиницистов, использование этого маркера в выборе тактики лечения и прогнозирования его эффективности изучено недостаточно [Свириденко Н.Ю. и соавт., 2011, Jang et al, 2013, Lytton et al, 2010]. Отсутствуют четкие критерии в выборе того или иного способа лечения. Понимание патогенеза заболевания позволит использовать иммунологические маркеры в качестве предикторов активности, тяжести и исходов ЭОП, а селективные иммуномодуляторы, как патогенетические методы лечения.

Цель исследования

Оценить роль иммунологических и генетических маркеров в дифференциальной диагностике форм и выборе оптимальной стратегии ведения больных с ЭОП.

Задачи исследования

1. Изучить роль уровня антител к рТТГ и кальсеквестрину в сыворотке крови для диагностики, прогнозирования течения и оценки результатов консервативной терапии ЭОП.
2. Изучить роль уровня коллагена XIII в сыворотке крови для диагностики, прогнозирования течения и оценки результатов консервативной терапии ЭОП.
3. Изучить ассоциацию с ЭОП, течением и эффективностью лечения полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF*, *IL10* и *IL16*.
4. Провести сравнительную оценку значимости исследуемых маркеров в дифференциальной диагностике и прогнозировании течения ЭОП в сочетании с болезнью Грейвса и без нее.
5. Оценить и сопоставить диагностическую значимость двух методик определения антител к рТТГ в сыворотке крови: наборы для иммуноферментного анализа 2-го и 3-го поколения.
6. По результатам анкетирования провести анализ предпочтений врачей эндокринологов и офтальмологов по методам диагностики и лечения ЭОП.
7. Оценить качество жизни пациентов на фоне различных методов лечения по результатам анкетирования.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка роли иммунологических и генетических маркеров в дифференциальной диагностике и прогнозировании течения и эффективности лечения ЭОП.

Впервые в России изучена роль антител к кальсеквестрину и уровня коллагена XIII в диагностике и прогнозировании течения ЭОП.

Проведено сравнение чувствительности двух методик определения антител к рТТГ в сыворотке крови, наборов для иммуноферментного анализа 2-го и 3-го поколения.

Большая чувствительность методики 3-го поколения определения антител к рТТГ. Была определена высокая прогностическая ценность антител к рТТГ, не только как предикторов тяжести и активности ЭОП, но и исходов иммуносупрессивной терапии.

Впервые на русской популяции больных изучена ассоциация с ЭОП полиморфных маркеров *A60G (rs3087243)* гена *CTLA4*, *G(-308)A (rs1800629)*

гена *TNF*, *G(-1082)A (rs1800896)* гена *IL10* и *T3249C (rs4778641)* гена *IL16*. Показана возможность использования генетических маркеров в оценке риска развития заболевания.

Проведен анализ результатов анкетирования врачей эндокринологов и офтальмологов по тактике ведения пациентов с БГ и ЭОП на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы 2014 г. Продемонстрировано отсутствие согласованной тактики ведения пациентов с ЭОП врачами офтальмологами и эндокринологами и необходимость более широкого освещения основных положений Федеральных клинических рекомендаций в научной медицинской литературе и обучающих программах.

Практическая значимость

Полученные в результате диссертационной работы данные показывают возможность использования исследуемых генетических и иммунологических маркеров для диагностики активных форм, прогноза течения и эффективности лечения ЭОП. Показана высокая диагностическая ценность определения антител к кальсеквестрину у пациентов с ЭОП. Продемонстрирована целесообразность в диагностике и оценке прогноза течения БГ вне зависимости от наличия или отсутствия ЭОП определение антител к рТТГ с использованием тестов 3-го поколения. Перед назначением иммуносупрессивной терапии и в динамике через 3, 6 и 12 месяцев для прогнозирования эффективности лечения ЭОП рекомендуется определение антител к рТТГ. Выявлена ассоциация с риском развития ЭОП в русской популяции больных полиморфных маркеров *rs3087243* гена *CTLA4*, *rs1800629* гена *TNF*, *rs1800896* гена *IL10*. Рекомендуется внедрение единых подходов к диагностике и лечению ЭОП на основе создания междисциплинарных команд и специализированных центров по оказанию помощи этой группе пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие ЭОП в русской популяции больных ассоциировано с полиморфными маркерами *A60G (rs3087243)* гена *CTLA4*, *G(-308)A (rs1800629)* гена *TNF*, *G(-1082)A (rs1800896)* гена *IL10*, тяжесть и активность процесса – с генотипом *GG* полиморфного маркера *A60G* гена *CTLA4*.
2. Антитела к кальсеквестрину ассоциированы со степенью активности и тяжести ЭОП.

3. Уровень коллагена XIII косвенно отражает наличие отека в ретробульбарной клетчатке и может свидетельствовать об активности ЭОП.
4. Методика определения антител к рецептору ТТГ 3-го поколения имеет большую чувствительность по сравнению с методикой 2-го поколения.
5. Уровень антител к рТТГ является маркером активной ЭОП и предиктором течения ЭОП и ответа на иммуносупрессивное лечение.
6. Кроме клинических признаков об активности ЭОП и необходимости назначения иммуносупрессивной терапии свидетельствуют наличие антител к кальсеквестрину, уровень антител к рТТГ и уровень коллагена XIII.
7. Низкое качество жизни пациентов с легкой активной ЭОП может быть показанием к иммуносупрессивной терапии
8. Необходимо создание междисциплинарных команд, включающих эндокринологов и офтальмологов, для ведения пациентов с БГ и ЭОП.

Внедрение в практику

Полученные результаты работы внедрены в клиническую практику 1-ого и 2-ого эндокринологических отделений, отделения офтальмологии ГКБ№67 им.Ворохобова ДЗ г. Москвы, эндокринологического отделения ФКУЗ ЦКБ МВД России. Полученные данные используются в учебном процессе кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Личный вклад автора

Результаты, представленные в работе, получены автором лично в ходе обследования и лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса.

Генетическое исследование выполнено в рамках гранта РФФИ мол_а, проект №14-04-31758.

Апробация работы.

Диссертационное исследование одобрено локальным комитетом по этике 02.11.2012 г. (протокол № 01-12).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России и отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России 03.07.2015 г.

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях: на 37-ом съезде Европейской тиреоидологической ассоциации в 2013 году (ETA 2013, Лейден, Нидерланды), на межведомственной научной-практической конференции «Актуальные проблемы эндокринологии» (Москва) в 2014 году, на III Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи» (Москва) в 2015 году.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 145 источников, в том числе 10 отечественных и 135 зарубежных авторов, и приложения. Работа иллюстрирована 22 рисунками и содержит 13 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки), охватывающей изучение этиологии и патогенеза эндокринных заболеваний, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний, диссертационная работа является прикладным исследованием оценки роли иммунологических и генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения ЭОП. В диссертационном исследовании показаны генетические маркеры предрасположенности к ЭОП у пациентов с БГ, определены дополнительные маркеры активности и тяжести заболевания и предикторы течения ЭОП, что соответствует пункту 3 области исследований «Цитогенетика эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний» и пункту 4 области исследований «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 283 пациента с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ с наличием или без ЭОП: 264 пациента с БГ и 8 с ХАИТ. Среди обследованных у 154 пациентов с БГ и у всех с ХАИТ диагностирована ЭОП. Также в исследование вошли 11 человек с ЭОП в отсутствии патологии ЩЖ. Работа состояла из нескольких фрагментов (рис. 1).

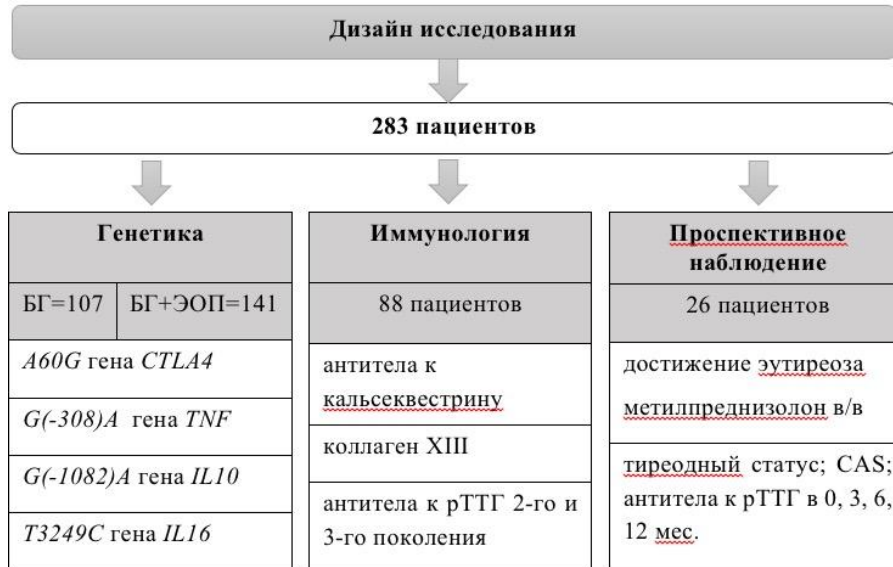


Рисунок 1. Дизайн исследования

Все пациенты осматривались по составленному нами протоколу, который включал сбор жалоб, анамнез заболевания ЩЖ (дата манифестации БГ или ХАИТ, наличие ремиссии или рецидива БГ, предыдущая терапия, лечение в настоящее время, наличие тиреоидной дермопатии), анамнез ЭОП (наличие симптомов ЭОП, дата появления симптомов, проводимая терапия), сопутствующие заболевания и медикаментозная терапия, анамнез табакокурения, наличие наследственности, отягощенной по аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

Диагностика ЭОП основывалась на данных стандартного офтальмологического обследования. Степень активности ЭОП определялась по международной шкале клинической активности CAS, где 0-2 балла соответствовали неактивной ЭОП, а 3-7 баллов соответствовали активной ЭОП. Тяжесть ЭОП оценивалась по классификации EUGOGO: 1 – легкая ЭОП, 2 – ЭОП средней тяжести, 3 – тяжелая угрожающая зрению ЭОП, осложненная оптической нейропатией или кератопатией. Дополнительно ЭОП оценивалась по степени поражения глазодвигательных мышц в зависимости от наличия двоения и нарушения подвижности глаз. Двоение классифицировалось, как 0 -

нет двоения, 1 – нерегулярное двоение, только при усталости глаз, 2 – непостоянное двоение (при взгляде в стороны), 3 – постоянное двоение. Степень ограничения подвижности глаз оценивалась, как 0 – подвижность в полном объеме, 1 – легкое ограничение подвижности, 2 – умеренное ограничение подвижности, 3 – резкое ограничение подвижности/фиксация взора.

Пациентам с ЭОП проводилась компьютерная томография орбит в 3-х проекциях с оценкой размеров и плотности в НУ прямых глазодвигательных мышц, плотности ретробульбарной клетчатки. Оценка уровня ТТГ и свободного Т4 проводилась в клинической лаборатории ГКБ№67. Антитела к рТТГ определялись методикой иммуноферментного анализа 2-го поколения лабораторными наборами DRG (Германия) и методикой иммуноферментного анализа 3-го поколения с использованием человеческих стимулирующих моноклональных антител М22 (набор Medizym® TRAb clone, Medipan, Германия). Антитела к кальсеквестрину (анти-CASQ) определялись качественно методом иммуноферментного анализа с использованием набора CUSABIO (Китай). Уровень коллагена XIII определялся методом иммуноферментного анализа с использованием набора CUSABIO (Китай).

Методом ПЦР была изучена ассоциация с ЭОП у больных с БГ русского происхождения полиморфных маркеров следующих генов-кандидатов: *A60G (rs3087243)* гена *CTLA4*, *G(-308)A (rs1800629)* гена *TNF*, *G(-1082)A (rs1800896)* гена *IL10* и *T3249C (rs4778641)* гена *IL16*, для чего были сформированы группа из 141 пациента с БГ и наличием ЭОП, а также контрольная группа, включающая 107 пациентов с БГ без ЭОП.

У пациентов с ЭОП оценивалось качество жизни с помощью опросника GO-Qo1, русифицированного и размещенного на официальном сайте Европейской группы по изучению эндокринной офтальмопатии. Для оценки тактики ведения пациентов с БГ и ЭОП врачами эндокринологами и офтальмологами составлен оригинальный опросник, включавший 10 вопросов.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010. При сравнении количественных показателей, имеющих близкое к нормальному распределению, результаты представлялись как среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), при этом использовались t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ. При сравнении показателей, имеющих ассиметричное распределение, результаты приводились в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$), при этом применялись непараметрические тесты

Колмогорова-Смирнова и Манна- Уитни. Для определения различий частот значений качественных показателей применялся критерий χ^2 , при небольшом объеме наблюдений - точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между показателями проводился линейный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Относительный риск развития заболевания по аллелям и генотипам определялся как отношение шансов (OR). Установление соответствия выборок равновесию Харди Вайнберга проводили с использованием критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинико-демографических данных пациентов

В исследования включено 283 пациента, среди которых 173 пациента имели клиническую картину ЭОП. Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов

Параметр	Группа				p
	БГ	ЭБГ	БГ+ЭОП	ХАИТ+ЭОП	
n	110	11	154	8	
Пол (ж/м)	84/26	9/2	109/45	5/3	0,743
Возраст, лет	43,8±14,1	40,6±12,8	48,1±13,8	53,4±14,9	0,038
Возраст манифестации БГ/ХАИТ, лет	41,9±13,9	-	44,5±13,6	50,1±15,4	0,196
Возраст манифестации ЭОП, лет	-	39,1±11,8	45,7±13,5	51,8±14,7	0,118
Длительность заболевания ЩЖ, мес	12 [4; 20]	-	23 [8; 52]	28,5 [13,7;69,7]	0,04
Длительность ЭОП, мес		6 [3; 16]	12 [6; 36]	9,5 [4,5; 26,2]	0,475
Терапия БГ, %					
- медикаментозная	- 92,5%		- 59,1%		
- хирургия	- 7,5%		- 33,1%		
- РИТ	- 0	-	- 7,8%	-	<0,01
Рецидив БГ, %	9,0 %	-	15,6%	-	0,132
Курящие, %	26,9%	18,2%	43,5%	12,5%	0,02
Антитела к рТТГ, Ед/л	15,1±15,5*	3,0±4,5**	21,2±61,6**	12,7±16,4	<0,01
ТТГ, мкМЕ/мл	1,9±4,4	1,6±0,7	2,5 ±3,6	2,7±3,0	0,791
Т4св., пмоль/л	13,4±16	11,5±5,4	10,1±8,1	12,6±6,5	0,577
ЭОП активная, %	-	18,2%	45,5%	62,5%	0,115
ЭОП, %		22,6%/	13,6%/	37,5% /	
легк/средн/тяжелая		3,5%/	68,2%/	50,0%/	
		0	18,2%	4,6%	0,001

В структуре пациентов с ЭОП подавляющее большинство составляли пациенты с БГ – 154 человек (89 %), значительно реже встречался ХАИТ – 8 пациентов (4,6%) и 11 человек (6,3%) с ЭБГ. Достоверных различий между группами по полу, возрасту манифестации аутоиммунной патологии ЩЖ или ЭОП, тиреоидному статусу не было. Средний возраст был выше среди пациентов с БГ+ЭОП (48,1±13,8 лет) и с ХАИТ+ЭОП (53,4±14,9 лет). Среди пациентов с ЭОП 17,9% имели легкое течение заболевания, 65,3% - среднетяжелое, а 16,8% с тяжелой, угрожающей потери зрения, ЭОП. Активную форму ЭОП имели 45,5% (70/154) пациентов с БГ, 62,5% (5/8) с ХАИТ и 18,2% (2/11) пациентов с ЭБГ. При этом наиболее частыми признаками и симптомами ЭОП были ретракция верхних век (84,9%), отеки век (84,3%) и экзофтальм (76,9%). По поводу активной ЭОП 70 пациентов получили системную терапию ГКС: 42,9% (66/154) пациентов с БГ, 12,5% (1/8) с ХАИТ и 27,3% (3/11) пациентов с ЭБГ.

Генетические маркеры

В генетическое исследование было включено 248 человек, 183 женщины и 65 мужчин, которые были разделены на две группы: пациенты с БГ и сопутствующей ЭОП (группа БГ+ЭОП) и пациенты с БГ, не имеющие в анамнезе офтальмопатии (группа БГ-ЭОП). Группы не различались по возрасту, полу, возрасту манифестации БГ. Был проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Полиморфный маркер A60G (rs3087243) гена CTLA4. Проанализирована ассоциация полиморфного маркера A60G гена CTLA4 (rs3087243) с риском развития ЭОП у пациентов с БГ (табл. 2). Частота аллеля A полиморфного маркера rs3087243 гена CTLA4 была выше в группе пациентов с ЭОП, частота аллеля G выше в группе пациентов с БГ без ЭОП ($p=0,0001$). Генотип AA достоверно чаще встречался в группе БГ+ЭОП, генотип GG - в группе БГ-ЭОП ($p=0,0005$). Таким образом, аллель A (OR = 2,11; ДИ 95% = 1,44 – 3,09) и генотип AA (OR = 3,99; ДИ 95% = 1,58 – 10,05) ассоциированы с повышенным риском развития ЭОП в русской популяции. Аллель G (OR = 0,47; ДИ 95% = 0,32-0,69) и генотип GG (OR = 0,43; ДИ 95% = 0,25 – 0,72), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития ЭОП.

Полиморфный маркер G(-308)A (rs1800629) гена TNF. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов показал, что генотип GG полиморфного маркера G(-308)A (rs1800629) гена TNF чаще встречается в группе пациентов с БГ и ЭОП (OR = 1,92, ДИ 95% = 1,13 – 3,24), а генотип GA

чаще встречается у пациентов с БГ без офтальмопатии (OR = 0,45; ДИ 95% = 0,27 – 0,78) (табл.3) . Различий в частоте аллелей у пациентов с ЭОП или без ЭОП не выявлено. Кроме того, генотип GG чаще встречался у пациентов с ЭОП, имеющих двоение, с частотой 75,7% vs 64,8% (p=0,05). Таким образом, показана ассоциация полиморфного маркера G(-308)A гена *TNF* с риском развития офтальмопатии, а также с более тяжелым течением.

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4*

Аллели/генотипы	БГ+ЭОП (n=141)	БГ-ЭОП (n=107)	χ^2	P	OR	CI 95%
Аллель G, n (%)	158 (56,0%)	156 (72,9%)	14,9	0,0001	0,47	0,32 – 0,69
Аллель A, n (%)	124 (44,0%)	58 (27,1%)			2,11	1,44 – 3,09
Генотип GG, n (%)	44 (31,2%)	55 (51,4%)	15,2	0,0005	0,43	0,25 – 0,72
Генотип GA, n (%)	70 (49,6%)	46 (43,0%)			1,31	0,79 – 2,17
Генотип AA, n (%)	27 (19,1%)	6 (5,6%)			3,99	1,58 – 10,05

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF*.

Аллели/генотипы	БГ+ЭОП (n=141)	БГ-ЭОП (n=107)	χ^2	P	OR	CI 95%
Аллель G, n (%)	235(83,3%)	165 (77,1%)	3,03	0,08	1,48	0,95 – 2,32
Аллель A, n (%)	47 (16,7)	49 (22,9%)			0,67	0,43 – 1,05
Генотип GG,n (%)	99 (70,2%)	59 (55,1%)	5,9	0,014	1,92	1,13 – 3,24
Генотип GA,n (%)	37 (26,2%)	47 (43,9%)	8,5	0,002	0,45	0,27 – 0,78
Генотип AA,n (%)	5 (3,5%)	1 (0,9%)	1,75	0,18	3,90	0,45 – 33,86

Полиморфный маркер rs1800896 гена IL10. При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1800896* гена *IL10* было получено, что в группе БГ+ЭОП аллель A и генотип AA были преобладающими, оказывая предрасполагающее влияние на риск развития ЭОП у пациентов с БГ (OR=4,45, ДИ 95%=2,93 – 6,75; OR=6,34, ДИ 95%=3,63 – 11,08 соответственно). Аллель G и генотип GG играли протективную роль (OR=0,22, ДИ 95%=0,15 – 0,34; OR=0,09, ДИ 95%=0,03 – 0,33 соответственно) (табл.4).

Полиморфный маркер T3249C (rs4778641) гена IL16. Изучение распределения частот аллелей и генотипов не выявили различий в группах

БГ+ЭОП и БГ-ЭОП и не показали ассоциации полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* с риском развития офтальмопатии.

Таблица 4

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1800896* гена *IL10*

Аллели/генотипы	БГ+ЭОП (n=141)	БГ-ЭОП (n=107)	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	CI 95%
Аллель <i>G</i>	45 (16,0%)	98 (45,8%)	52,8	<0,001	0,22	0,15 – 0,34
Аллель <i>A</i>	237 (84,0%)	116 (54,2)			4,45	2,93 – 6,75
Генотип <i>G/G</i>	3 (2,1%)	20 (18,7%)	50,9	<0,001	0,09	0,03 – 0,33
Генотип <i>G/A</i>	39 (27,7%)	58 (54,2%)			0,32	0,19 – 0,55
Генотип <i>A/A</i>	99 (70,2%)	29 (27,1%)			6,34	3,63 – 11,08

При оценке роли генетических маркеров в клинической манифестации ЭОП выявлена ассоциация полиморфного маркера *A60G* гена *CTLA4* с тяжестью и активностью ЭОП. Пациенты с тяжелой ЭОП чаще имели генотип *GG* (50,0% vs 27,4%), а пациенты с легкой и среднетяжелой ЭОП генотип *AA* (21,4% vs 8,3%) (*p*=0,026). Пациенты с активной ЭОП чаще имели генотип *GG* (36,7% vs 27,2%), а с неактивной ЭОП генотип *AA* (25,9% vs 10,0%), *p*=0,03. Полиморфный маркер *A60G* гена *CTLA4* также ассоциировался с уровнем антител к рТТГ, пациенты с ЭОП и персистенцией антител к рТТГ выше 10 мЕд/л имели чаще генотип *GG* (45,2% vs 21,3%), в то время как пациенты с персистенцией антител менее 10 мЕд/л – генотип *AA* (28,8% vs 7,1%), *p*=0,003. У пациентов с исходно неактивной ЭОП, не требовавшей иммуносупрессивной терапии достоверно чаще встречался генотип *AA* полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNF* (*p*=0,018) и генотип *AA* полиморфного маркера *A60G* гена *CTLA4* (*p*=0,044).

Иммунологические маркеры

В иммунологическом исследовании пациенты были объединены в 4 группы (табл.5): БГ без офтальмопатии (БГ), ЭБГ, БГ с ЭОП (БГ+ЭОП), ХАИТ с ЭОП (ХАИТ+ЭОП). Пациенты оценивались по степени поражения ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц. Группу преимущественно миогенной ЭОП составили 10 человек (13,5%), которые имели признаки преимущественной вовлеченности глазодвигательных мышц с различной степенью двоения и нарушения подвижности глаз при минимальном проптозе и отсутствии периорбитальных отеков. К группе с преимущественно отечной формой ЭОП отнесены 6 человек (8,1 %) с признаками преимущественного вовлечения ретробульбарной клетчатки с выраженным экзофтальмом, периорбитальными отеками, грыжами жировой клетчатки, при

отсутствии признаков поражения глазодвигательных мышц и нормальными размерами по данным КТ. Остальные пациенты, 58 человек (78,4 %) по результатам офтальмологического осмотра были отнесены в группу смешанной формы ЭОП.

Таблица 5

Характеристика пациентов иммунологического исследования

Параметр	Группа				p
	БГ	ЭБГ	БГ+ЭОП	ХАИТ+ЭОП	
n (%)	14 (15,9%)	10 (11,4%)	59 (67%)	5 (5,7%)	
пол (ж/м)	10/4	8/2	38/22	3/2	0,202
Возраст, лет	41,7	41,8	48,4	51,4	0,209
Возраст, лет манифестации БГ	39,6±9,8	-	45,4±1,8	49±8	0,152
Возраст, лет манифестации ЭОП	-	40,0±3,9	46,9±1,7	50,2±7,6	0,291
Длительность заболевания ЩЖ, мес.	26,4±11,3	-	38,8±7,8	28,0±13,6	0,721
Длительность ЭОП, мес.	-	24,2±10,7	17,7±2,8	13,6±4,5	0,784
Терапия БГ, n					
- медикаментозная	12	-	34	-	
- хирургия	2	-	20	-	
- РИТ	-	-	5	-	0,001
Рецидив/ремиссия БГ, n/n	3/2	-	8/29	-	0,775
Курящие/некурящие, n/n	4/10	1/8	26/33		0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	3,2±1,9	1,6±0,2	3,1±0,6	2,1±0,6	0,78
Т4св., пмоль/л	14,2±6,3	11,4±2,4	12,1±1,3	15,8±1,7	0,862

Всем пациентам определяли уровень антител к рТТГ наборами 2-го и 3-го поколения, антитела к кальсеквестрину (анти-CASQ), уровень коллагена XIII в сыворотки крови.

Антитела к кальсеквестрину положительны у большинства пациентов с ЭОП (70,3%) и только у 1 пациента (7,1%) с БГ ($p < 0,001$) (рис.2). При сравнении групп пациентов с ЭОП достоверных различий не было и анти-CASQ были положительны у 69,5% (41/18) с БГ+ЭОП, у 100% (5/5) с ХАИТ+ЭОП, 60% (6/4) с ЭБГ. Частота положительных антител к кальсеквестрину зависела от степени активности и тяжести ЭОП. Положительные анти-CASQ достоверно чаще встречались у пациентов с активной ЭОП (87,5%) по сравнению с неактивной ЭОП (50,0%) ($p < 0,001$). Антитела к CASQ были положительны у всех пациентов с высокоактивной ЭОП (CAS 5-7), у 84,8% пациентов с низкоактивной ЭОП (CAS 3-4) ($p < 0,001$). Уровень анти-CASQ антител также зависел от тяжести ЭОП и достоверно чаще встречался у пациентов с тяжелой ЭОП (100%), по сравнению с ЭОП средней

тяжести (68,1%) и с легкой ЭОП (46,2%) $p=0,004$. У пациентов с оптической нейропатией частота положительных анти-CASQ также была достоверно выше ($p=0,006$).

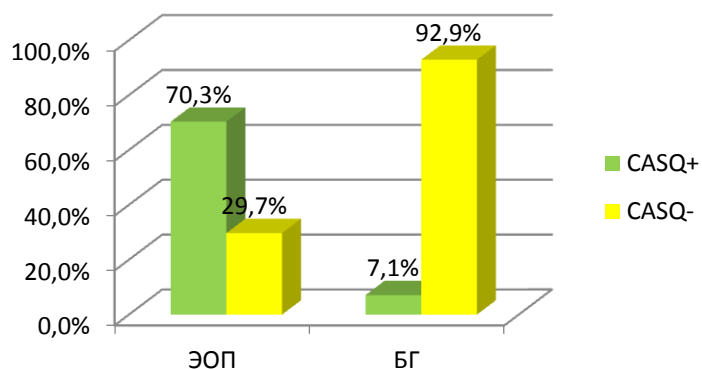


Рисунок 2. Частота положительных антител к кальсеквестрину среди пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса.

Достоверных различий по частоте положительных анти-CASQ антител в группах пациентов с отечной, миогенной и смешанной формой не выявлено, так же, как и между пациентами с признаками дисфункции экстраокулярных мышц (двоение, нарушение подвижности глаз) и без. Положительные анти-CASQ антитела имели 75,5% пациентов, имеющих по данным офтальмологического осмотра любые нарушения подвижности глаз или двоение, и 57,1% пациентов без клинических признаков дисфункции экстраокулярных мышц. Однако большинство пациентов, никогда не имевших клинические признаки дисфункции экстраокулярных мышц, по данным КТ имели веретенообразное утолщение экстраокулярных мышц. Антитела к CASQ положительно коррелируют с размерами медиальной ($r=0,4$; $p=0,005$) и латеральной ($r=0,301$; $p=0,038$) прямых мышц, а также со степенью активности ($r=0,581$; $p<0,001$) и тяжести ЭОП ($r=0,357$; $p=0,002$).

Уровень коллагена XIII в сыворотке крови пациентов с ЭОП составил 137,4 пг/мл [41,9; 193,9] и не отличался достоверно в группе пациентов с БГ, где уровень коллагена XIII составил 67,9 пг/мл [0;189,3]. При сравнении уровня коллагена XIII в подгруппах также достоверных различий выявлено не было. Однако выявлена ассоциация уровня коллагена XIII с КТ-плотностью (НУ) ретробульбарной клетчатки ($r=-0,388$, $p=0,009$) и уровнем антител к рТТГ методики 3-го поколения ($r=0,228$, $p=0,032$). Отрицательная корреляция уровня коллагена XIII с плотностью ретробульбарной клетчатки по данным КТ косвенно отражает наличие отека в ретробульбарных тканях и активность ЭОП.

Пациентам определяли уровень антител к рТТГ с помощью двух методик. Антитела к рТТГ методики 2-го поколения были положительными у 65,8%

больных, в серой зоне у 10,9% больных и отрицательные у 23,3% больных. Антитела к рТТГ методики 3-го поколения были положительными у 87,7% больных, в серой зоне у 4,1% больных и отрицательные у 8,2% больных. Таким образом, чувствительность методики 3-го поколения для диагностики БГ достоверно выше методики 2-го поколения (87,7% с ДИ 79,5%-93,2% против 65,8% с ДИ 55,1%-75,3%, $p < 0,01$). У пациентов с ЭОП чувствительность методики антител к рТТГ 2-го поколения составила 66,1%, а 3-ого поколения 84,7% (достоверно не различались по сравнению с пациентами с БГ без офтальмопатии). Доля результатов отрицательных и в серой зоне также достоверно не различалась в двух группах. При этом уровень антител к рТТГ как методики 2-го, так и 3-го поколения положительно коррелировал со степенью активности ЭОП, и связь эта была сильнее для второй методики ($r = 0,391$, $p = 0,002$; $r = 0,458$, $p < 0,01$), и со степенью тяжести ЭОП ($r = 0,3$, $p = 0,021$; $r = 0,312$, $p = 0,016$).

Опрос врачей эндокринологов офтальмологов по тактике лечения ЭОП

Для оценки тактики ведения пациентов с болезнью Грейвса и ЭОП врачами эндокринологами и офтальмологами России и соответствия ее современным российским и международным рекомендациям нами была разработана анкета, содержащая 10 вопросов, касающихся выбора объема диагностических исследований, тактики лечения ЭОП в зависимости от степени активности и тяжести заболевания, тактики ведения пациентов с БГ при сопутствующей ЭОП. В опросе приняло участие 54 эндокринолога и 43 офтальмолога. Первая часть анкеты посвящена вопросам диагностики ЭОП. Респондентам был предложен ряд тестов для оценки функции ЩЖ и орбитального статуса (рис.3). Большинство анкетированных (95,5% эндокринологов и 91,3% офтальмологов) тестом первого уровня для оценки функции ЩЖ отметили уровень ТТГ, антитела к рТТГ определяют 26% офтальмологов и 86% эндокринологов. С целью инструментальной диагностики большинство опрошенных врачей используют УЗИ орбит (72,7% эндокринологов и 82,6% офтальмологов), однако оно не позволяет визуализировать верхушку орбиты, оценить наличие признаков компрессии зрительного нерва, а, следовательно, тяжесть течения ЭОП. Определяют степень активности ЭОП по шкале клинической активности CAS (clinical activity score) только 13% офтальмологов и 41% эндокринологов. Таким образом, большинство опрошенных респондентов не знакомы с современными принципами диагностики ЭОП.

Вторая часть опросника была посвящена тактике лечения ЭОП в зависимости от степени активности и тяжести заболевания.

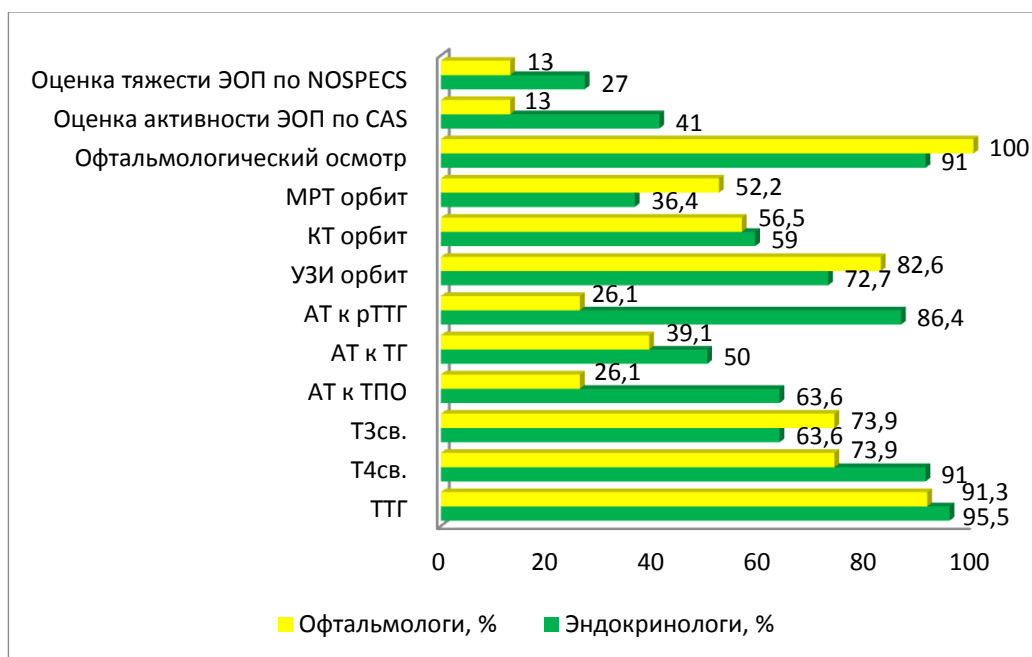


Рис.3. Диагностическая тактика при ЭОП.

Пациентам с легкой активной ЭОП большинство эндокринологов (86,4%) и все офтальмологи (100%) назначают увлажняющие глазные капли и гели, при этом 22,7 % эндокринологов и 21,7% офтальмологов могут назначить ГКС в пероральной форме, а 47,8% офтальмологов локальный курс ретро- и парабульбарных инъекций ГКС. При активной ЭОП средней тяжести уже 71% респондентов считают необходимым назначение системной ГКС терапии (рис.4).

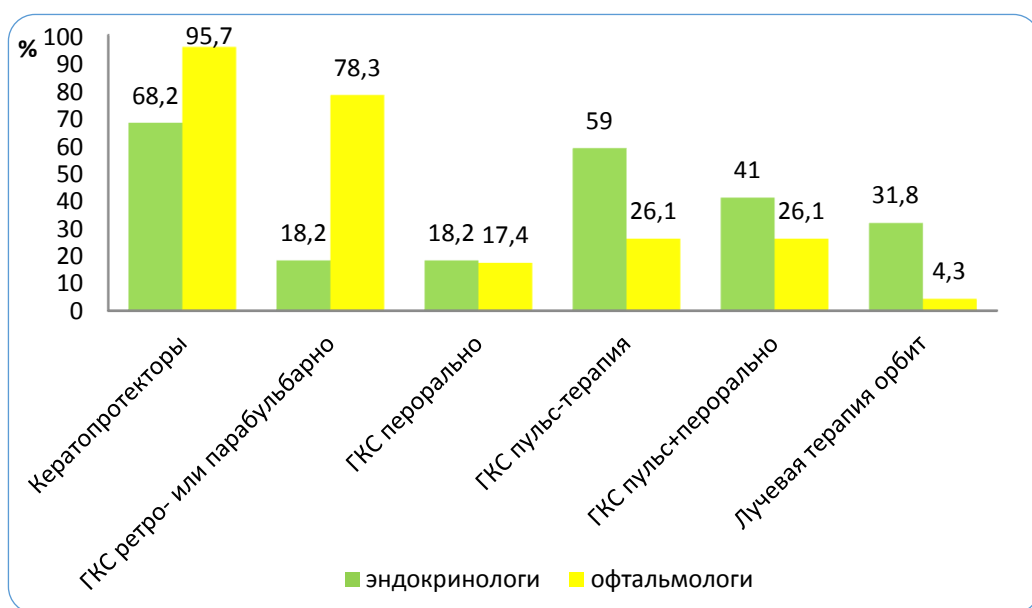


Рис.4. Терапия выбора при активной ЭОП средней тяжести.

При этом 59% эндокринологов и 26,1% офтальмологов предпочли пульс-терапию высокими дозами ГКС, 41% эндокринологов и 26,1% офтальмологов отметили комбинацию пульс-терапии с пероральным приемом ГКС, а 18,2% эндокринологов и 17,4% офтальмологов прием пероральных ГКС

При наличии признаков компрессии зрительного нерва и тяжелой активной ЭОП 91% респондентов считали необходимым проведение системной иммуносупрессивной терапии, большинство опрошенных (63,3% эндокринологов и 73,9 % офтальмологов) назначили бы пульс-терапию с последующим приемом пероральных ГКС, 45,5% эндокринологов и только 17,4% офтальмологов продолженную схему пульс-терапии ГКС. В случае неэффективности иммуносупрессивной терапии 53% анкетированных рекомендовали проведение срочной декомпрессии орбит, а 4,5% провели бы декомпрессию орбит в первую очередь.

Последняя часть анкеты заполнялась только врачами-эндокринологами и была посвящена тактике ведения пациентов с БГ при эндокринной офтальмопатии. В качестве терапии первого ряда большинство опрошенных эндокринологов предпочитают проведение медикаментозной терапии (95,5%), 13,6% готовы направить пациентов на радиоiodтерапию, а 9,1% на тиреоидэктомию. **Оценка качества жизни пациентов с ЭОП.**

Пациентам с офтальмопатией был предложен опросник, рекомендуемый Европейской группой по изучению офтальмопатии (EUGOGO) для оценки качества жизни пациентов с ЭОП. Опросник состоит из двух шкал по 8 вопросов – шкала для оценки зрительных функций и шкала для оценки внешнего вида. Среди опрошенных пациентов 17% имели тяжелую ЭОП, 54% ЭОП средней тяжести и 29% легкую форму ЭОП. Пациенты с тяжелой ЭОП имели самое низкое качество жизни со средним балом 43,7 (рис.5). Качество жизни пациентов с ЭОП средней тяжести было выше, и средний бал составил 65 баллов. При этом достоверной разницы по качеству жизни между пациентами с активной и неактивной ЭОП не было. Пациенты с легкой ЭОП имели соответственно самое высокое качество жизни со средним баллом 80. Среди опрошенных пациентов с легкой формой ЭОП 15% имели низкое качество жизни, сопоставимое качеству жизни пациентов со средней тяжести и тяжелой ЭОП (суммарный балл по опроснику менее 60 баллов), что может оправдывать назначение иммуносупрессивной терапии в этой группе пациентов.

Факторы прогноза течения ЭОП

В группу проспективного наблюдения вошли 26 пациентов с активной ЭОП, среди которых 60% имели низкоактивную ЭОП (CAS 3-4), а 40%

высокоактивную ЭОП (CAS 5-7). Всем пациентам была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 6000 мг с оценкой эффективности лечения и уровня антител к рТТГ через 3, 6 и 12 месяцев. На момент начала терапии все пациенты имели компенсированную или субкомпенсированную функцию ЩЖ. Терапия определялась как эффективная, а пациенты относились в группу ответивших на лечение, при активности ЭОП ≤ 2 по шкале CAS. В группу ответивших на лечение вошли 18 пациентов (69,2%), а в группу неответивших на лечение с персистирующей активной ЭОП вошли 8 человек (30,8%). При сравнении уровня антител в группах пациентов, ответивших и не ответивших на иммуносупрессивное лечение, достоверные различия наблюдались во всех временных точках: до начала лечения, через 3, 6 и 12 месяцев (табл.7). Проведенный ROC-анализ выявил с высокой чувствительностью и специфичностью прогностические отрезные точки. Уровень антител к рТТГ выше 28,8 Ед/л перед началом терапии (AUC – 0,873, $p=0,004$), выше 10,1 Ед/л через 3 месяца (AUC – 0,967, $p=0,005$), более 5,1 Ед/л через 6 месяцев (AUC – 1,0, $p=0,003$) и более 8,2 Ед/л через 12 месяцев после начала терапии (AUC – 1,0, $p=0,001$) иммуносупрессивной терапии указывали на отрицательный исход лечения.

Таблица 7

Уровень антител к рТТГ в группах пациентов ответивших и не ответивших на иммуносупрессивную терапию.

Время после начала терапии, мес	Антитела рТТГ, Ед/л		Р
	Ответившие на лечение, n=18	Не ответившие на лечение, n=8	
0	17,5 [6,3; 28,7]	34,8 [20,5; 39,5]	0,003
3	4,9 [1,2; 6,6]	32,9 [21,3; 35,7]	0,002
6	2,2 [1,2; 2,8]	12,8 [6,9; 31,4]	<0,001
12	1,6 [0,4; 1,8]	12,4 [8,8; 37,2]	<0,001

Другими факторами, влияющими на эффективность иммуносупрессивной терапии являются тяжесть ЭОП ($p<0,001$), наличие признаков вовлечения глазодвигательных мышц – двоение или нарушение подвижности ($p=0,016$), длительность заболевания от манифестации ЭОП ($p=0,002$), персистенция антител к рТТГ > 7 Ед/л после терапии ГКС ($p<0,001$).

Таким образом, антитела к рТТГ имеют высокую прогностическую ценность не только как предиктор тяжести и активности ЭОП, но и исходов иммуносупрессивной терапии.

В ходе нашей работы была показана высокая диагностическая и прогностическая роль полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF* и *IL10*, антител к кальсеквестрину и рТТГ в отношении ЭОП.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития и форма течения эндокринной офтальмопатии в русской популяции больных ассоциированы с полиморфными маркерами *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4* и *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*. В наибольшей степени риск развития эндокринной офтальмопатии в русской популяции больных ассоциирован с полиморфным маркером *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*. Полиморфный маркер *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* не ассоциирован с риском манифестации эндокринной офтальмопатии в русской популяции больных.
2. Положительные антитела к кальсеквестрину в сыворотке крови ассоциированы со степенью активности и тяжести эндокринной офтальмопатии.
3. Уровень коллагена XIII в сыворотке крови косвенно отражает наличие отека в ретробульбарной клетчатке и может свидетельствовать об активности эндокринной офтальмопатии.
4. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в сыворотке крови, определенные методикой 3-го поколения с использованием человеческих антител, обладают большей чувствительностью по сравнению с методикой 2-го поколения.
5. Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона в сыворотке крови является маркером активной эндокринной офтальмопатии, предиктором течения эндокринной офтальмопатии и ответа на иммуносупрессивное лечение.
6. Результаты опросника GO-QoI продемонстрировали низкое качество жизни пациентов с легкой активной эндокринной офтальмопатии.
7. Различные подходы к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии по результатам опроса врачей эндокринологов и офтальмологов демонстрирует необходимость создания междисциплинарных команд для использования единой стратегии ведения данной группы пациентов.
8. На основании проведенного исследования признаками активности эндокринной офтальмопатии можно считать наличие антител к кальсеквестрину, антител к рецептору тиреотропного гормона, уровень коллагена XIII, носительство генотипа *GG* полиморфного маркера *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение антител к кальсеквестрину рекомендовано для диагностики ЭОП и формы течения ЭОП.
2. Целесообразно определение антител к рТТГ перед назначением иммуносупрессивной терапии и через 3, 6 и 12 месяцев для прогнозирования эффективности лечения ЭОП.
3. Полиморфные маркеры *rs3087243* гена *CTLA4*, *rs1800896* гена *IL10* и *rs1800629* гена *TNF* могут использоваться для оценки риска манифестации ЭОП у пациентов с БГ.
4. Необходимо более широкое освещение основных положений Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы 2014 г. в научной медицинской литературе и обучающих программах, создание междисциплинарных команд врачей эндокринологов и офтальмологов для ведения данной категории пациентов.
5. Низкое качество жизни пациентов с легкой активной ЭОП оправдывает назначение иммуносупрессивной терапии.
6. В решении вопроса о показаниях к проведению иммуносупрессивной терапии в качестве дополнительных методов оценки активности процесса рекомендуется определение антител к кальсеквестрину, антител к рТТГ, уровня коллагена XIII, определение генотипа полиморфного маркера *A60G (rs3087243)* гена *CTLA4*.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В., **Мартирисян Н.С.** Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011. - №3. – С.24-29.
2. Петунина Н.А., **Мартирисян Н.С.**, Трухина Л.В. Синдром тиреотоксикоза. Подходы к диагностике и лечению // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – №1. – С.20-24.
3. **Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартирисян Н.С.** Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Проблемы эндокринологии. – 2012. - №6. – С.24-32.
4. Саакян С.В., Трухина Л.В., **Мартирисян Н.С.**, Петунина Н.А., Пантелеева О.Г., Сирмайс О.С. Роль иммунологических маркеров в выборе индивидуальной тактики лечения эндокринной офтальмопатии // V Российский

общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2012. – Т.2. – С.523-526.

5. Petunina N.A., **Martirosian N.S.**, Trukhina L.V., Saakian S.V., Panteleeva O.G., Sirmays O.S. The role of thyrotropin receptor antibodies in Grave's Ophthalmopathy activity and response to treatment // 37th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Leiden, The Netherlands. European Thyroid Journal. 2 (suppl 1). – 2013. – P.130.

6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома второго типа // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2013. - № 1. – Т. 9. – С.47-50.

7. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса – нерешенные вопросы в лечении // Доктор.ру. – 2014. - №8(2)96. – С.49-53.

8. Мартиросян Н.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Пантелеева О.Г., Саакян С.В. Результаты опроса врачей эндокринологов по тактике диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии // Материалы III междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. – Москва. – 2015. – №2. – С.12.

9. Мартиросян Н.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Пантелеева О.Г., Саакян С.В. Состояние углеводного обмена у пациентов, получивших системную глюкокортикостероидную терапию эндокринной офтальмопатии // Материалы III междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. – Москва. – 2015. – №2. – С.11.

10. Мартиросян Н.С., Бурденный А.М., Трухина Л.В., Пантелеева О.Г., Саакян С.В., Петунина Н.А., Носиков В.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов CTLA4 и TNF с эндокринной офтальмопатией у пациентов с болезнью Грейвса русского происхождения // Терапевтический архив. 2015. - №8. – С.67-71.

11. Мартиросян Н.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Тактика ведения пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса: результаты опроса врачей эндокринологов и офтальмологов России // Медицинский совет. 2015. - №7. – С.44-47.

12. Мартиросян Н.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса // Доктор.ру. – 2015. - №14(115). – С.55-58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГ	Болезнь Грейвса
ГКС	Глюкокортикостероиды
КТ	Компьютерная томография
ОФ	Орбитальные фибробласты
РЙТ	Радиойодтерапия
рТТГ	Рецептор тиреотропного гормона
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХАИТ	Хронический аутоиммунный тиреоидит
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭБГ	Эутиреоидная болезнь Грейвса
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Clinical activity score (шкала клинической активности)
анти-CASQ	Антитела к кальсеквестрину
<i>CTLA4</i>	Ген поверхностного антигена 4 цитотоксических лимфоцитов
<i>IL10</i>	Ген интерлейкина 10
<i>IL16</i>	Ген интерлейкина 16
<i>TNF</i>	Ген фактора некроза опухоли
EUGOGO	Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии