



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012118140/15, 03.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.05.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.05.2012

(45) Опубликовано: 27.12.2013 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **ВИНОГРАДСКАЯ О.И. и др.**

**Эндокринная офтальмопатия -
междисциплинарный подход // Клиническая и
экспериментальная тиреоидология. - 2010,
Т.6, №4, с.46-51. RU 2421194 С2, 20.06.2011.
RU 2340901 С1, 10.12.2008. БРОВКИНА А.Ф.
Комплексное лечение эндокринных
офтальмопатий в зависимости от формы и
стадии // Методическое пособие для врачей. -
М.: (см. прод.)**

Адрес для переписки:

672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ГОУ ВПО
Читинская государственная медицинская
академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

**Серкин Дмитрий Михайлович (RU),
Серебрякова Ольга Владимировна (RU),
Серкин Михаил Анатольевич (RU),
Харинцева Светлана Владимировна (RU),
Харинцев Владимир Вячеславович (RU),
Просняк Вера Ивановна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования Читинская
государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения и
социального развития (RU)**

(54) СПОСОБ ИНДИВИДУАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПАЦИЕНТАМ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии и офтальмологии, и может быть использовано для отбора пациентов с активной фазой эндокринной офтальмопатии, нуждающихся в системной пульс-терапии метилпреднизолоном. Для осуществления способа индивидуального назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами пациентам с эндокринной офтальмопатией оценивают по

шкале CAS активность заболевания и определяют в сыворотке крови пациента содержание белка теплового шока 90. При активности заболевания 3 балла и более в сочетании с содержанием белка теплового шока 90 менее 38 нг/мл назначают проведение системной пульс-терапии глюкокортикостероидами. Использование способа позволяет объективно подобрать соответствующее лечение. 3 пр.

(56) (продолжение):

1996. АБДАЗОВА Р.Б. и др. Эндокринная офтальмопатия: этиология, патогенез, классификация, клиника, лечение // *Международный эндокринологический журнал*. - 2009, 6(24). [онлайн], [найдено 26.07.2013]. Найдено из Интернета: <URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11104>>. TRIEB K. et al. Do heat shock proteins play a role in Graves' disease? Heat shock protein-specific T-cells from

Graves' disease thyroids do not recognize thyroid epithelial cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993, v.77(2), pp.528-535. [онлайн], [найдено 26.07.2013]. Найдено из PubMed, PMID: 8345059. BOUCHER A. et al. Nature of 64 kDa eye muscle and thyroid membrane proteins and their significance in thyroid-associated ophthalmopathy - an hypothesis // Autoimmunity. - 1993, v. 16(2), pp.79-82.[онлайн], [найдено 26.07.2013]. Найдено из PubMed, PMID: 8180320.

R U 2 5 0 3 0 1 1 C 1

R U 2 5 0 3 0 1 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012118140/15, 03.05.2012

(24) Effective date for property rights:
03.05.2012

Priority:

(22) Date of filing: 03.05.2012

(45) Date of publication: 27.12.2013 Bull. 36

Mail address:

672090, g.Chita, ul. Gor'kogo, 39a, GOU VPO
Chitinskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

**Serkin Dmitrij Mikhajlovich (RU),
Serebrjakova Ol'ga Vladimirovna (RU),
Serkin Mikhail Anatol'evich (RU),
Kharintseva Svetlana Vladimirovna (RU),
Kharintsev Vladimir Vjacheslavovich (RU),
Prosjanik Vera Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija Chitinskaja gosudarstvennaja
meditsinskaja akademija Ministerstva
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija (RU)**

(54) METHOD FOR INDIVIDUAL PRESCRIPTION OF SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROID PULSE THERAPY IN PATIENTS WITH ENDOCRINAL OPHTHALMOPATHY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method for individual prescription of the systemic glucocorticosteroid pulse therapy in the patients with endocrinal ophthalmopathy is implemented by assessing the disease activity by CAS scale, and examining patient's blood serum for

heat shock protein 90. The disease activity of 3 points and more in a combination with the heat shock protein 90 less than 38 ng/ml, the systemic glucocorticosteroid pulse therapy is to be prescribed.

EFFECT: using the method enables the objective prescription of the suitable treatment.

3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии и офтальмологии, и может быть использовано для индивидуального выбора консервативной терапии эндокринной офтальмопатии.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) - самостоятельное заболевание, которое характеризуется прогрессирующим иммуномедиаторным воспалением в экстраокулярных мышцах и ретробульбарной клетчатке. Аутоагрессия в ретробульбарном пространстве приводит как к утолщению глазодвигательных мышц с возможным нарушением их функции [1].

По клиническим проявлениям с учетом поражения экстраорбитальных мышц ЭОП классифицируют на 3 формы: тиреотоксический экзофтальм, отечная форма и эндокринная миопатия [1, 2, 3]. В лечении ЭОП применяют глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты искусственной слезы, протекторы роговицы, при этом общепринятых способов подбора терапии не существует [1].

Известен способ подбора терапии при ЭОП, основанный на применении шкалы балльной оценки Бровкиной А.Ф. Оценивают следующие признаки: наличие жалоб, отек периорбитальных тканей, положение верхнего века, степень смыкания век, положение глаза в орбите, подвижность глаза и диплопию, репозицию глаза, состояние конъюнктивы, роговицы, состояние глазного дна и величину внутриглазного давления. Каждый признак оценивает от 0 до 4 баллов [1, 2, 3]. Показанием для системной пульс-терапии служит количество баллов по шкале Бровкиной А.Ф. 12 и более [1, 2, 3].

Данный способ достаточно субъективен, требует наличия таблиц балльной оценки, и отличается невысокой чувствительностью и специфичностью, для уточнения формы ЭОП с целью назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами требует визуализации структур орбиты с помощью компьютерной томографии или других визуализирующих методик [4, 5, 6].

Для упрощения и повышения объективности способа назначения лечения больным ЭОП системной пульс-терапии глюкокортикостероидами определяют активность заболевания по шкале CAS, содержание БТШ 90 в сыворотке крови. При активности заболевания 3 балла и более по шкале CAS и содержании БТШ 90 в сыворотке крови менее 38 нг/мл назначают системную пульс-терапию глюкокортикостероидами.

При активности 2 балла и менее или содержании БТШ 90 более 38 нг/мл проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами не показано.

Способ выполняют следующим образом.

Больному проводят сбор жалоб и объективный осмотр глаза и периорбитальной области согласно шкале CAS, ЭОП расценивают как активную при наличии 3 и более из следующих признаков (хемоз, инъекция сосудов конъюнктивы, воспаление карункулы, гиперемия век, отек век, спонтанная ретробульбарная боль, боль при взгляде вверх или вниз), при наличии 2 и менее признаков ЭОП расценивают как неактивную [7, 8]. Активность ЭОП определяют для каждого глаза независимо, в дальнейшем используется значение максимальной активности [8].

Затем забирают кровь больного эндокринной офтальмопатией из локтевой вены в положении сидя, в одно и то же время утром натощак.

В сыворотке крови определяют БТШ 90. В ячейки планшета вносят стандарт БТШ 90 и образцы сыворотки больного ЭОП. Инкубируют 2 часа при комнатной температуре при непрерывном встряхивании. Удаляют жидкость из лунок и четырехкратно промывают их трис-буфером с детергентом. В дальнейшем в лунки последовательно вносят раствор кроличьих поликлональных антител к БТШ 90,

раствор конъюгата БТШ 90 высокочувствительного и «субстрата» (раствор козьих антител к IgG кролика, конъюгированных с пероксидазой хрена, субстрат тетраметилбензидина и перекиси водорода). После внесения каждого реактива микропланшет при непрерывном встряхивании инкубируют 1 ч при комнатной температуре. Затем удаляют всю жидкость из лунок и четырехкратно их промывают трис-буфером с детергентом. Через 30 минут после внесения «субстрата» реакцию останавливают добавлением IN соляной кислоты, после чего производят учет результатов с использованием автоматического ридера при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0. Затем определяют содержание БТШ 90.

При активности заболевания 3 балла и более в сочетании с содержанием БТШ 90 менее 38 нг/мл назначают системную пульс-терапию глюкокортикостероидами.

Способ использовали у 57 больных эндокринной офтальмопатией и у 18 здоровых лиц.

Чувствительность данного показателя 85%, специфичность 72%.

Белок теплового шока 90 (БТШ 90) - представитель широко распространенного семейства шаперонов. БТШ 90 имеет шаперонную активность и участвует в функционировании глюкокортикоидного рецептора. Данный шаперон может расходоваться при синтезе белка, наблюдаемом при гипертрофии глазодвигательных мышц у пациентов с ЭОП [9]. Выявлено что экспрессия белков теплового шока в тканях орбиты ассоциирована с течением ЭОП, антигеном распознавании, межклеточной адгезии молекул [1].

Примеры конкретного выполнения.

1. Больная К., 29 лет обратилась в эндокринологический центр с жалобами на чувство сухости в глазах, ощущение «песка под веками», увеличение глаз. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 10 лет, за медицинской помощью не обращалась и не лечилась.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы повышенной влажности, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. При пальпации щитовидной железы отмечается увеличение размеров до 1 стадии по ВОЗ, тугоэластичной консистенции. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Прекардиальная область не изменена. Тоны сердца ритмичные, учащены, соотношение тонов сохранено. ЧСС 104 в минуту, артериальное давление 120/75 мм. рт.ст. Патологии органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы не выявлено. При осмотре глаз отмечается расширение глазной щели, незначительно выраженный отек век, хемоз и воспаление карункулы.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови - гемоглобин - 141 г/л, лейкоцитов $4,9 \times 10^9$, СОЭ 9 мм/ч; ЭКГ - Синусовая тахикардия, ЧСС 105 в минуту. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) - 0,01 мМЕ/л, свободный тироксин - 32 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе - 245 Ед/мл. УЗИ щитовидной железы: общий объем - 19,1 см³, структура диффузно-неоднородная. При КТ орбит утолщения глазодвигательных мышц не выявлено, структура орбит не нарушена.

Выставлен диагноз: Диффузный токсический зоб, манифестный тиреотоксикоз. Эндокринная офтальмопатия, тиреотоксический экзофтальм ОУ.

Проведено исследование содержания БТШ 90 - 53,475 нг/мл, активность ЭОП 3 балла. Проведено лечение тиреостатками, препаратами искусственной слезы. В динамике достигнут эутиреоз, тиреотоксический экзофтальм купирован, активность ЭОП 0 баллов.

2. Больная К., 58 лет обратилась в эндокринологический центр с жалобами на чувство сухости в глазах, ощущение «песка под веками», значительное увеличение глаз, спонтанную ретробульбарную боль. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 2 лет, за медицинской помощью не
5 обращалась и не лечилась.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы повышенной влажности, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. При пальпации щитовидная железа не увеличена,
10 тугоэластичной консистенции. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Прекардиальная область не изменена. Тоны сердца ритмичные, учащены, соотношение тонов сохранено. ЧСС 80 в минуту, артериальное давление 130/80 мм.рт.ст. Патологии органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы не
15 выявлено. При осмотре глаз отмечается расширение глазной щели, отек век, воспаление карункулы.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови - гемоглобин - 137 г/л, лейкоцитов $6,4 \cdot 10^9$, СОЭ 12 мм/ч; ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС 80 в минуту. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) - 0,001 мМЕ/л, свободный
20 тироксин - 13,37 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе - 139 Ед/мл. УЗИ щитовидной железы: общий объем - 11,3 см³, структура диффузно-неоднородная. При КТ орбит утолщение медиальных глазодвигательных мышц до 7 мм, верхних до 8 мм, структура орбит не нарушена.

Выставлен диагноз: Диффузный токсический зоб, субклинический тиреотоксикоз. Эндокринная офтальмопатия, отечная форма ОУ.
25

Проведено исследование содержания БТШ 90 - 31,05 нг/мл, активность ЭОП 3 балла. Проведено: пульс-терапия глюкокортикостероидами, лечение тиреостатками, препаратами искусственной слезы. В динамике достигнут эутиреоз, отечная форма
30 эндокринной офтальмопатии неактивная фаза, активность ЭОП 1 балл, в следствие купирования активности заболевания в дальнейшей системной терапии необходимости нет.

3. Больная К., 57 лет обратилась в эндокринологический центр с жалобами на значительное увеличение глаз, ограничение их подвижности, двоении при взгляде
35 в стороны, ощущение «песка под веками», боль позади глаз спонтанно и при взгляде вверх и вниз. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 3 лет, за медицинской помощью не обращалась и не лечилась.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы
40 обычной влажности и окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. При пальпации щитовидная железа увеличена до 1 степени по ВОЗ, неоднородная за счет узла тугоэластичной консистенции, подвижного, безболезненного в нижнем полюсе левой доли. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Прекардиальная область не изменена. Тоны сердца
45 ритмичные, учащены, соотношение тонов сохранено. ЧСС 72 в минуту, артериальное давление 130/80 мм. рт.ст. Патологии органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы не выявлено. При осмотре глаз отмечается двусторонний экзофтальм до 6 мм, отек и покраснение век, хемоз, инъекция конъюнктивы,
50 воспаление карункулы.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови - гемоглобин - 155 г/л, лейкоцитов $8,9 \cdot 10^9$, СОЭ 10 мм/ч; ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС 70 в минуту. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) - 2,5 мМЕ/л, свободный тироксин -

16,4 пмоль/л. УЗИ щитовидной железы: общий объем - 21,3 см³, структура диффузно-неоднородная, в нижнем полюсе левой доли изоэхогенное образование с гипоехогенным ободком размером 21*16*14 мм. При тонкоигольной пункционной асирационной биопсии получено заключение - коллоидный зоб. При КТ орбит

5 утолщение медиальных и латеральных глазодвигательных мышц до 8 мм, верхних до 12 мм.

Выставлен диагноз: Узловой коллоидный зоб 1 степени по ВОЗ, эутиреоз. Эндокринная офтальмопатия, эндокринная миопатия ОУ.

10 Проведено исследование содержания БТШ 90 - 19,15 нг/мл, активность ЭОП 7 баллов. От предложенного лечения (пульс-терапия глюкокортикостероидами, лечение препаратами искусственной слезы) пациентка отказалась. В динамике через 2 месяца сохраняются жалобы на значительное увеличение глаз, ограничение их подвижности, двоении при взгляде в стороны, ощущение «песка под веками», боль позади глаз

15 спонтанно и при взгляде вверх и вниз. При осмотре глаз сохраняется двусторонний экзофтальм до 6 мм, отек и покраснение век, хемоз, инъекция конъюнктивы, воспаление карункулы. В динамике эндокринная миопатия активная фаза, БТШ 90 - 25,225 нг/мл, активность ЭОП 7 балла.

20 Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 184 с.

2. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. - 2006. - Т.52, №5. - С.11-14.

3. Винградская О.И., Кочетков П.А., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия - междисциплинарный подход // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2010. - Т.6, №4. - С.46-51.

4. Бровкина А.Ф., Кармазановский Г.Г., Яценко О.Ю. Изменения экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у больных отечным экзофтальмом в свете компьютерной томографии // Медицинская визуализация. - 2007. - №6. - С.32-36.

5. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. КТ-признаки изменений экстраокулярных мышц при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. - 2006. - №6. - С.17-20.

6. Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В. и др. Клинико-рентгенологические взаимоотношения при эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2009. - Т.5, №1. - С.53-57.

7. Эндокринная офтальмопатия / под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко // Эндокринология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Гл.12. - С.556-564.

8. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // Eur J Endocrinol. - 2008. - Vol.158, №3. - P.273-285.

9. Крупская И.В. Молекулярный шаперон Hsp90: структура, функции и участие в кардиоваскулярной патологии // Biopolymers and cell. - 2009. - Vol.25, №5. - P.372-383.

Формула изобретения

Способ индивидуального назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами пациентам с эндокринной офтальмопатией, включающий

50 балльную оценку жалоб и объективного состояния больных, отличающийся тем, что по шкале CAS оценивают активность заболевания, определяют содержание белка теплового шока 90 в сыворотке крови и при активности эндокринной

офтальмопатии 3 балла и более и содержании белка теплового шока 90 менее 38 нг/мл назначают системную пульс-терапию глюкокортикостероидами.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50