



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G01N 33/49 (2019.02); G01N 33/53 (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2018133747, 24.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.09.2018

Дата регистрации:  
07.05.2019

Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 24.09.2018

(45) Опубликовано: 07.05.2019 Бюл. № 13

Адрес для переписки:  
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская  
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Таскина Елизавета Сергеевна (RU),  
Харинцева Светлана Владимировна (RU),  
Харинцев Владимир Вячеславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования Читинская государственная  
медицинская академия Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: ДИТКОВСКАЯ Л.В. и др.  
Диагностическое клиническое и  
прогностическое значение антител к  
рецептору тиреотропного гормона при  
диффузном токсическом зобе. Российский  
педиатрический журнал, 2007, no.1, с.8-11.  
RU 2421194 C2, 20.06.2011. RU 2617198 C1,  
21.04.2017. RU 2460072 C1, 27.08.2012. US  
2003096317 A1, 22.05.2003. US 2018100855 A1,  
12.04.2018.

(54) СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОЙ ФАЗЫ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к офтальмологии и эндокринологии, и предназначено для ранней диагностики активной фазы эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Для ранней диагностики активности ЭОП пациентам определяют в сыворотке крови содержание антител к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs - thyroid stimulating antibodies), интерлейкина 17 (IL-17 - interleukin-17), ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB - platelet-derived growth factor - BB) и матриксной металлопротеиназы 13 (MMP-13 - matrix metalloproteinases-13) с использованием иммуноферментного анализа. Рассчитывают значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$  по

формулам:

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times x_1 + 0,19 \times x_2 + 0,002 \times x_3 + 0,06 \times x_4$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times x_1 + 0,46 \times x_2 + 0,007 \times x_3 + 0,19 \times x_4,$$

где цифровые показатели - константа и коэффициенты регрессии,  $x_1$  - уровень TSAbs,  $x_2$  - уровень IL-17,  $x_3$  - уровень PDGF-BB,  $x_4$  - уровень MMP-13. При значении  $f_1 < f_2$  диагностируют активную фазу ЭОП, а при значении  $f_1 > f_2$  - неактивную ЭОП. Использование изобретения позволяет осуществить раннюю диагностику активной фазы ЭОП, когда признаки заболевания еще не достигли клинической манифестации, и определить дальнейшую индивидуальную терапевтическую тактику. 2

табл., 3 пр.

R U 2 6 8 7 0 8 2 C 1

R U 2 6 8 7 0 8 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(19) **RU** (11) **2 687 082**<sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/49* (2006.01)  
*G01N 33/53* (2006.01)

(52) CPC  
*G01N 33/49* (2019.02); *G01N 33/53* (2019.02)

(21) (22) Application: **2018133747, 24.09.2018**(24) Effective date for property rights:  
**24.09.2018**

Registration date:  
**07.05.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **24.09.2018**(45) Date of publication: **07.05.2019** Bull. № 13

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya  
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Taskina Elizaveta Sergeevna (RU),  
Kharintseva Svetlana Vladimirovna (RU),  
Kharintsev Vladimir Vyacheslavovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya  
meditsinskaya akademiya Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR EARLY DIAGNOSIS OF AN ACTIVE PHASE OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to ophthalmology and endocrinology, and aims at early diagnosis of an active phase of endocrine ophthalmopathy (EOP). For early diagnosis of EOP activity, the patients are examined for blood serum of thyroid stimulating antibodies (TSAbs), interleukin 17 (IL-17), BB-isoforms of platelet-derived growth factor (PDGF-BB) and matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) with using enzyme immunoassay. Values of discriminant functions  $f_1$  and  $f_2$  by formulas:  $f_1 = -2.68 +$

$0.11 \times x_1 + 0.19 \times x_2 + 0.002 \times x_3 + 0.06 \times x_4$ ;  $f_2 = -26.67 + 0.74 \times x_1 + 0.46 \times x_2 + 0.007 \times x_3 + 0.19 \times x_4$ , where numerical values are constant and regression coefficients,  $x_1$  – level of TSBAs,  $x_2$  – level of IL-17,  $x_3$  – PDGF-BB level,  $x_4$  is level of MMP-13. At value  $f_1 < f_2$  active phase of EOP is diagnosed, and if  $f_1 > f_2$  inactive EOP.

EFFECT: using the invention enables early diagnosis of an active EOP phase when the disease signs have not yet reached a clinical manifestation, and to determine a further individual therapeutic approach.

1 cl, 2 tbl, 3 ex

RU 2 687 082 C 1

RU 2 687 082 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии и эндокринологии и предназначено для ранней диагностики активной фазы эндокринной офтальмопатии.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) - хроническое рецидивирующее заболевание орбиты, часто возникающее на фоне дисфункции щитовидной железы и характеризующееся прогрессирующим аутоиммунным воспалением экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки [1, 2, 3]. Заболеваемость ЭОП достигает 0,8-1,2% в популяции [2]. Клинически значимые симптомы возникают у 20-50% больных, а возможность потери зрения у 3-6%, вследствие развития оптической нейропатии и/или поражения роговицы. Заболевание проходит в своем развитии последовательные стадии от отека и лейкоцитарной инфильтрации мягких ретробульбарных тканей с последующим развитием фиброза [1,2].

Патогенез ЭОП изучен не в полной мере, что определяет отсутствие единых подходов к диагностике и лечению данной патологии. Наиболее труден для диагностики момент перехода неактивной фазы заболевания в активную у пациентов со стертыми или слабовыраженными клиническими симптомами заболевания, а также при атипичных вариантах без нарушения функции щитовидной железы [3]. Специфические клинические симптомы в виде ограничения подвижности глазных яблок, страбизма, диплопии и экзофтальма возникают в более позднюю стадию ЭОП при обширном поражении мягких тканей орбиты [1].

Известен способ диагностики ранних субклинических проявлений эндокринной офтальмопатии путем определения специфических глазных симптомов тиреотоксикоза [4]. Определяют симптомы Мебиуса, Зенгера и Дальримпля. При их наличии диагностируют ЭОП. Данный экспресс-метод доступен и прост в практическом применении.

Однако данный способ недостаточно точен, так как определяя наличие ранних признаков ЭОП, не позволяет провести градацию активности аутоиммунного воспаления в орбите. Более того, ЭОП является самостоятельным заболеванием и может возникнуть без нарушения функции щитовидной железы, поэтому частота выявления наличия специфических глазных симптомов тиреотоксикоза у пациентов с эутиреоидным состоянием снижается [5].

Известен способ диагностики активности ЭОП, основанный на проведении мультиспиральной компьютерной томографии орбиты и определении максимальной и минимальной денситометрической плотности экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки [6]. При показателях плотности экстраокулярных мышц от -45 до +55 НУ и ретробульбарной клетчатки от -118 до -4 НУ диагностируют активную фазу ЭОП. При повышении денситометрической плотности экстраокулярных мышц в диапазоне от +56 до +72 НУ диагностируют развитие фиброза. При более высоких значениях плотности экстраокулярных мышц от +73 до +98 НУ и ретробульбарной клетчатки от 0 НУ и выше диагностируют выраженный фиброз. Результатом данного способа диагностики является возможность определения фазы (активная, переход в фиброз, фиброз) течения ЭОП.

Однако данный способ не достаточно точен, так как позволяет диагностировать только смешанные варианты ЭОП с одновременным поражением экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Также существуют формы заболевания с изолированным поражением ретробульбарной клетчатки (липогенный вариант) или экстраокулярных мышц (миогенный вариант) [2]. Более того, ЭОП является хроническим заболеванием с возникновением рецидивов активации аутоиммунного воспаления в орбите у пациентов с длительным стажем заболевания даже на фоне фиброза мягких

ретробульбарных тканей [1, 2]. Кроме того, данный способ достаточно трудоемкий и его применение ограничено наличием противопоказаний и невозможностью проведения чаще 1 раза в 6 месяцев из-за лучевой нагрузки.

Известен способ прогноза развития аутоиммунной офтальмопатии [7]. Способ заключается в определении содержания иммуноглобулинов А и секреторных иммуноглобулинов класса А в слезной жидкости больного для лучшего и худшего глаза методом турбодиметрического анализа. Рассчитывают показатель функции  $f$  по формуле:  $f=4,148 \times \text{SIgAL}-3,186 \times \text{SIgAX}-10,796 \times \text{IgAL}+11,069 \times \text{IgAX}-0,576$ , где SIgAL - показатель секреторного иммуноглобулина класса А лучшего глаза; SIgAX - показатель секреторного иммуноглобулина класса А худшего глаза; IgAL - показатель иммуноглобулина А лучшего глаза; IgAX - показатель иммуноглобулина А худшего глаза. При значении  $f$  не более 0,035 определяют аутоиммунную офтальмопатию с неблагоприятным прогнозом течения, а при значении  $f$  больше 0,035 - с благоприятным прогнозом, не требующей повторного курса лечения.

Однако ЭОП не всегда развивается билатерально, поэтому применение усредненного показателя для обоих глаз снижает точность данного способа [1, 5]. Более того, в большом проценте случаев длительное течение ЭОП приводит к формированию синдрома «сухого глаза», при котором забор слезной жидкости не всегда возможен [8].

Ближайшим аналогом является способ прогнозирования клинического течения ЭОП у пациентов с диффузным токсическим зобом [9]. В сыворотке крови больных определяют уровень антител к рецептору тиреотропного гормона. Высокие уровни аутоантител коррелируют со степенью тяжести тиреотоксикоза и ЭОП. При носительстве высоких титров антител к рецептору тиреотропного гормона прогнозируют среднюю и тяжелую степень ЭОП.

Однако данный способ не дает четкого количественного ранжирования уровня антител к рецептору тиреотропного гормона для прогнозирования риска развития и степени тяжести ЭОП, что снижает его точность. Также недостатком способа является то, что прогнозируют только степень тяжести ЭОП, а не активность воспалительного процесса в орбите, в то время как при всех степенях тяжести возможно наличие активной и неактивной фаз заболевания.

Более того, ЭОП может возникнуть не только на фоне диффузного токсического зоба, но и при другой патологии щитовидной железы, а также и без нарушения тиреоидного статуса (эутиреоидная ЭОП) [1, 2, 5]. Кроме этого, при лечении пациентов с тиреотоксикозом тиреостатиками возможно снижение титра АТ к рТТГ. В таких случаях применение данного метода прогнозирования становится невозможным.

Для повышения точности ранней диагностики активной фазы ЭОП в сыворотке крови пациента определяют содержание антител к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs), интерлейкина 17 (IL-17), ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста (PDGF-ВВ) и матриксной металлопротеиназы 13 (MMP-13). Проводят построение диагностической модели при помощи линейного дискриминантного анализа Фишера. Затем определяют значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$  по формулам:

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times x_1 + 0,19 \times x_2 + 0,002 \times x_3 + 0,06 \times x_4$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times x_1 + 0,46 \times x_2 + 0,007 \times x_3 + 0,19 \times x_4,$$

где:

цифровые показатели - константа (а) и коэффициенты регрессии ( $b_{1-4}$ );

$x_1$  - уровень TSAbs;

- $x_2$  - уровень IL-17;
- $x_3$  - уровень PDGF-BB;
- $x_4$  - уровень MMP-13.

5 При значении  $f_1 < f_2$  диагностируют активную фазу ЭОП, а при значении  $f_1 > f_2$  - неактивную ЭОП.

Выбор критериев диагностики проведен на основе анализа значимости признаков в возникновении и прогрессии заболевания по данным построения диагностической модели при помощи линейного дискриминантного анализа. Наиболее значимыми являются: TSAbs ( $\lambda_{(TSAbs)}=32,4\%$ ); MMP-13 ( $\lambda_{(MMP-13)}=25,92\%$ ); PDGF-BB ( $\lambda_{(PDGF-BB)}=17,82\%$ ); IL-17 ( $\lambda_{(IL-17)}=3,24\%$ ).

Интерлекин-17 (IL-17 - interleukin-17) продуцируется особым классом CD4(+) лимфоцитов - Т-хелперами-17, которые имеют важную роль при различных иммуновоспалительных заболеваниях. Выявлено, что IL-17 обладает мощным провоспалительным эффектом и ускоряет пролиферацию, миграцию, подвижность и дифференцировку мезенхимальных клеток, в том числе и орбитальных фибробластов [10]. Выявлено, что уровень данного интерлейкина напрямую коррелирует с титром патологических антител к рецептору тиреотропного гормона и с активностью ЭОП [11].

Тромбоцитарные факторы роста (PDGF - platelet-derived growth factor) - это димерные гликопротеины. ВВ-изоформа тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) является более сильным активирующим фактором для орбитальных фибробластов, стимулируя их пролиферацию, продукцию провоспалительных цитокинов и гиалуроновой кислоты, а так же экспрессию патологического тиреотропного рецептора. Более того под воздействием PDGF-BB ускоряется адипогенез в орбите при ЭОП [10].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs - matrix metalloproteinases) играют решающую роль в процессе ремоделирования компонентов внеклеточного матрикса и развитии фиброза при различных воспалительных заболеваниях. MMPs являются внеклеточными цинк-зависимыми протеолитическими ферментами, относящиеся к группе катепсинов. Под влиянием патологических антител к рецептору тиреотропному гормону, различных провоспалительных цитокинов и ростовых факторов орбитальные фибробласты секретируют избыточное количество компонентов межклеточного матрикса, включающих в основном коллаген, фибронектин, эластины и гликозаминогликаны [13]. MMP-13 (коллагеназа-3) относятся к подсемейству коллагеназ, расщепляя коллагены 1-3, 7 и 10 типов и напрямую зависит от активности локального воспалительного процесса [14].

Способ осуществляют следующим образом.

Пациенту производят забор крови из локтевой вены в одно время суток (8:00 часов утра), натошак, в положении сидя.

В сыворотке крови определяют содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs), интерлейкина 17 (IL-17), ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) и матриксной металлопротеиназы 13 (MMP-13) при помощи иммуноферментного анализа [15].

Затем проводят построение диагностической модели при помощи линейного дискриминантного анализа Фишера. Статистический анализ данных выполняют с

использованием программы «STATISTICA 10.0» («StatSoft», США).

5	N=47	Итоги анализа дискриминантной функции Переменных в модели: 4; Группир.: Активность (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,18817; прил. F (4,75)=80,894; p<0,0000		
		Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	p-уров.
	TSAbs	0,366673	0,513182	0,000000
	IL-17	0,199245	0,944415	0,039000
10	PDGF-BB	0,257028	0,732099	0,000001
	MMP-13	0,312228	0,602648	0,000000

15	Переменные	Функции классификации; группировка: Активность	
		$f_1$ G_1:0 p=,80000	$f_2$ G_2:1 p=,20000
	TSAbs	0,11149	0,7414
	IL-17	0,19961	0,4608
20	PDGF-BB	0,00259	0,0072
	MMP-13	0,06111	0,1936
	Константа	-2,68210	-26,6742

Определяют значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$  по формулам:

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times x_1 + 0,19 \times x_2 + 0,002 \times x_3 + 0,06 \times x_4$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times x_1 + 0,46 \times x_2 + 0,007 \times x_3 + 0,19 \times x_4,$$

где:

цифровые показатели - константа (a) и коэффициенты регрессии ( $b_{1-4}$ );

$x_1$  - уровень TSAbs;

$x_2$  - уровень IL-17;

$x_3$  - уровень PDGF-BB;

$x_4$  - уровень MMP-13.

При значении  $f_1 < f_2$  диагностируют активную фазу ЭОП, а при значении  $f_1 > f_2$  - неактивную ЭОП.

Пример 1. Пациент Т., 1979 г., обратился с жалобами на дискомфорт и покраснение глаз. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 3 мес. Наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита с тиреотоксикозом и подозрением на ЭОП легкой степени тяжести. В анамнезе было проведено лечение тиреостатиками. В динамике достигнут эутиреоз.

На момент обследования: уровень  $T_4$  свободного - 9,57 пмоль/л, тиреотропного гормона - 0,83 мкМЕ/мл; объем щитовидной железы по данным ультразвукового исследования - 17,39 см<sup>3</sup>, структура диффузно-неоднородная; компьютерная томография (КТ) орбит - утолщение нижних прямых глазодвигательных мышц, признаков инфильтрации ретробульбарной клетчатки не выявлено.

Объективно: легкий экзофтальм обоих глаз, объем движения глаз не ограничен, диплопии нет, симптом Грефе положительный, смыкание век полное, тремор закрытых

век, чувствительность роговицы сохранена. Биомикроскопия (OU): умеренная конъюнктивальная инъекция, нестабильность слезной пленки, мелкие точечные эрозии на роговице, оптические среды прозрачные. Офтальмоскопия (OU): диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии умеренно сужены, вены умеренно

5 расширены и извиты. Макулярные рефлексы сохранены.

Проведено определение содержания в сыворотке крови лабораторных показателей: TSAbs - 0,45 МЕд/л, IL-17 - 12,27 пг/мл, PDGF-BB - 978,8 пг/мл и MMP-13 - 24,2 нг/мл.

Рассчитаны значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$ :

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times 0,45 + 0,19 \times 12,27 + 0,002 \times 978,8 + 0,06 \times 24,2 = 3,11$$

$$10 \quad f_2 = -26,67 + 0,74 \times 0,45 + 0,46 \times 12,27 + 0,007 \times 978,8 + 0,19 \times 24,2 = -9,25$$

Значение дискриминантной функции  $f_1 > f_2$ . Заключение: у пациента неактивная фаза ЭОП. Выставлен диагноз: ЭОП легкой степени тяжести, неактивная фаза, миогенный вариант по КТ орбит, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Аутоиммунный тиреодит, 15 эутиреоз, медикаментозная компенсация. Рекомендовано: увлажняющие капли, антиоксиданты, диспансерное наблюдение у эндокринолога и офтальмолога.

Через 3 месяца проведено повторное обследование. Жалоб нет. Отмечается положительная динамика в виде самостоятельного регресса ЭОП на фоне коррекции тиреоидного статуса. Объективно: признаков экзофтальма нет, объем движения глаз 20 не ограничен, диплопии нет, симптом Грефе положительный, смыкание век полное, легкий тремор закрытых век, чувствительность роговицы сохранена. Биомикроскопия (OU): глаз спокойный, оптические среды прозрачные. Офтальмоскопия (OU): диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии умеренно сужены, вены умеренно расширены и извиты. Макулярные рефлексы сохранены.

25 Пример 2. Пациентка К., 1964 г., обратилась с жалобами на покраснение глаз и отечность век. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 6 месяцев. Наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита с тиреотоксикозом. В анамнезе было проведено лечение тиреостатиками (Мерказолил) и заместительной гормональной терапией (Л-тироксин). В динамике достижение 30 гипотиреоза.

На момент обследования: уровень  $T_4$  свободного - 11,6 пмоль/л, тиреотропного гормона - 7,13 мкМЕ/мл; по данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы - 21,7 см<sup>3</sup>; КТ орбит - утолщение латеральных и медиальных прямых 35 глазодвигательных мышц и признаки инфильтрации ретробульбарной клетчатки.

Объективно: умеренный экзофтальм обоих глаз, объем движения глаз слегка ограничен кнутри, диплопии нет, симптом Грефе положительный, смыкание век полное, тремор закрытых век, чувствительность роговицы сохранена. Биомикроскопия (OU): умеренный отек век, умеренная конъюнктивальная инъекция, нестабильность 40 слезной пленки, оптические среды прозрачные. Офтальмоскопия (OU): диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии умеренно сужены, вены расширены, умеренно извиты. Макулярные рефлексы сохранены.

45 Диагноз: Эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести, неактивная фаза, смешанный вариант по КТ орбит, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Аутоиммунный тиреодит гипертрофическая форма с узлообразованием. Гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация.

Проведено определение содержания в сыворотке крови лабораторных показателей: TSAbs - 3,47 МЕд/л, IL-17 - 1,49 пг/мл, BB PDGF-BB - 1280 пг/мл и MMP-13 - 253 нг/мл.

Рассчитаны значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$ :



$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times 3,47 + 0,19 \times 1,49 + 0,002 \times 1280 + 0,06 \times 253 = 15,72$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times 3,47 + 0,46 \times 1,49 + 0,007 \times 1280 + 0,19 \times 253 = 33,61$$

Значение дискриминантной функции  $f_1 < f_2$ . Заключение: у пациента активная фаза ЭОП. Назначено лечение: тиреоидэктомия, гормональная заместительная терапия (Л-тироксин), увлажняющие капли, решение вопроса о проведении пульс-терапии глюкокортикостероидами.

Проведен повторный осмотр пациента через 1,5 месяца после тиреоидэктомии. Отмечается отрицательная динамика (усиление отечности век, выраженная конъюнктивальная инъекция, белый хемоз конъюнктивы, не полное смыкание век). Назначено проведение курса пульс-терапии глюкокортикостероидами.

Повторное обследование еще через 1,5 месяца после курса пульс-терапии глюкокортикостероидами. Объективно: умеренный экзофтальм обоих глаз, объем движения глаз слегка ограничен кнутри, диплопии нет, симптом Грефе отрицательный, смыкание век полное, легкий тремор закрытых век, чувствительность роговицы сохранена. Биомикроскопия (OU): легкий отек век, глаз спокойный, нестабильность слезной пленки, оптические среды прозрачные. Офтальмоскопия (OU): диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии умеренно сужены, вены расширены, умеренно извиты. Макулярные рефлексy сохранены.

Повторно проведено определение содержания в сыворотке крови лабораторных показателей: TSAbs - 0,51 МЕд/л, IL-17- 0,32 пг/мл, PDGF-BB - 1078 пг/мл и MMP-13 - 40,1 нг/мл.

Рассчитаны значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$ :

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times 0,51 + 0,19 \times 0,32 + 0,002 \times 1076 + 0,06 \times 40,1 = 2$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times 0,51 + 0,46 \times 0,32 + 0,007 \times 1076 + 0,19 \times 40,1 = -10,97$$

Значение дискриминантной функции  $f_1 > f_2$ . Заключение: у пациента неактивная фаза ЭОП. Выставлен диагноз: Эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести, неактивная фаза, смешанный вариант по КТ орбит, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Тиреоидэктомия по поводу аутоиммунного тиреоидита. Послеоперационный гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация. Рекомендовано: увлажняющие капли, антиоксиданты, заместительная гормональная терапия (Л-тироксин), диспансерное наблюдение у офтальмолога и эндокринолога.

Пример 3. Пациентка С., 1978 г., обратилась с жалобами на отечность век, дискомфорт и покраснение глаз. Из анамнеза выяснено, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 4 месяцев. Лечение не проводилось.

На момент обследования: уровень  $T_4$  свободного - 36,18 пмоль/л, тиреотропного гормона - 0,03 мкМЕ/мл; по данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы - 12,4 см; КТ орбит - утолщение верхних, медиальных и нижних прямых глазодвигательных мышц, признаки инфильтрации ретробульбарной клетчатки.

Объективно: умеренный экзофтальм обоих глаз, объем движения глаз ограничен кнутри, диплопии нет, симптом Грефе положительный, смыкание век неполное, тремор закрытых век, чувствительность роговицы сохранена. Биомикроскопия (OU): выраженный отек и покраснение век, нестабильность слезной пленки, выраженная конъюнктивальная инъекция, белый хемоз конъюнктивы, отек слезного мясца и полулунной складки, оптические среды прозрачные. Офтальмоскопия (OU): диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии умеренно сужены, вены умеренно расширены, полнокровны. Макулярные рефлексy сохранены.

Диагноз: Эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести, активная фаза, смешанный вариант по КТ орбит, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Тиреотоксикоз, манифестная стадия.

Проведено определение содержания в сыворотке крови лабораторных показателей:

5 TSAbs - 13,07 МЕд/л, IL-17 - 9,3 пг/мл, ВВ PDGF-BB - 3108 пг/мл и MMP-13 - 78,1 нг/мл.

Рассчитаны значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$ :

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times 13,07 + 0,19 \times 9,3 + 0,002 \times 3108 + 0,06 \times 78,1 = 11,43$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times 13,07 + 0,46 \times 9,3 + 0,007 \times 3108 + 0,19 \times 78,1 = 23,86$$

10 Значение дискриминантной функции  $f_1 < f_2$ . Заключение: у пациента активная фаза ЭОП. Диагноз: прежний. Назначено лечение: тиреостатики (Тирозол), пульс-терапия глюкокортикостероидами, антиоксиданты, магнитотерапия на область орбит №10, увлажняющие капли.

Способ использовали у 47 больных ЭОП в возрасте 43 [35; 50] лет.

15 Чувствительность метода 93,7%, специфичность 96,8%.

Список литературы

1. Bartalena L., Boboridis K. The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur. Thyroid. J. - 2016. - Vol. 5. - P. 9-26. doi: 10.1159/000443828.

20 2. Дедов И. И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. - М.: Медиа Сфера, 2012. - №1. - С. 61-74.

3. Таскина Е.С., Харинцева СВ., Харинцев В.В. и др. Новые возможности в 25 диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2017. - Т. 13(3). - С. 20-28. doi: 10.14341/ket2017320-28.

4. Способ диагностики ранних проявлений эндокринной офтальмопатии: пат. 2617198 30 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00 / Лихванцева В.Г., Руденко Е.А., Буданова СВ. и др; заявитель и патентообладатель Лихванцева В.Г. - №2016112948; заявл. 06.04.2016; опубл. 21.04.2017, Бюл. №12. - 23 с.

5. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. - М.: ГЭОТАР - Медиа; 2008.

6. Способ диагностики эндокринной офтальмопатии: пат. 2 421 194 Рос. Федерация: 35 МПК А61В 8/13 / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др; заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение (ФГУ) Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий - №2009130669/14; заявл. 12.08.2009; опубл. 20.06.2011, Бюл. №17. - 6 с.

7. Способ диагностики эндокринной офтальмопатии: пат. 2 421 194 Рос. Федерация: 40 МПК G01N 33/68, G01N 33/53 / Экгардт В.Ф., Ключко Н.А., Алехина Т.В.; заявитель и патентообладатель Экгардт В.Ф., Ключко Н.А., Алехина Т.В. - №2007128664/15; заявл. 25.07.2007; опубл. 10.12.2008, Бюл. №34. - 7 с.

8. Исмаилова Д.С, Подгорная Н.Н. Поражение роговицы при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. - 2015. - №5. - С. 98-103.

9. Дитковская Л.В., Скородок Ю.Л. Диагностическое клиническое и прогностическое 45 значение антител к рецептору тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе. // Российский педиатрический журнал, 2007. - N 1. - С.8-11.

10. Shen J, Li Z, Li W, et al. Th1, Th2, and Th17 Cytokine Involvement in Thyroid Associated Ophthalmopathy // Dis Markers. - 2015. - P. 1-6. doi: 10.1155/2015/609593.

11. Таскина Е.С., Харинцева С.В. Значение интерлейкинов 17, 23 и антител к рецептору тиреотропного гормона в патогенезе эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2018. - Т. 14. - №2. - С. 72-80. doi: 10.14341/ket9703.
- 5 12. Virakul S, van Steensel L, Dalm VA, et al. Platelet-derived growth factor: a key factor in the pathogenesis of graves' ophthalmopathy and potential target for treatment // Eur Thyroid J. - 2014. - №3(4). - P. 217-226. doi: 10.1159/000367968.
13. Bahn R.S. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // Horm. Metab. Res. - 2015. - Vol.47(10). - P. 773-778. doi: 10.1055/s-0035-1555762.
- 10 14. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины. - 2017. - Т. 45. - №4. - С. 266-279. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
- 15 15. Анцилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний // Практическая медицина. - 2014. - №3 (79). - С. 28-34.

#### (57) Формула изобретения

Способ ранней диагностики активной фазы эндокринной офтальмопатии включающий определение в сыворотке крови антител к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs - thyroid stimulating antibodies), отличающийся тем, что дополнительно определяют содержание интерлейкина-17 (IL-17 - interleukin-17), ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB - platelet-derived growth factor - ВВ) и матриксной металлопротеиназы-13 (ММР-13 - matrix metalloproteinases-13), рассчитывают значения дискриминантных функций  $f_1$  и  $f_2$  по формулам:

$$f_1 = -2,68 + 0,11 \times x_1 + 0,19 \times x_2 + 0,002 \times x_3 + 0,06 \times x_4$$

$$f_2 = -26,67 + 0,74 \times x_1 + 0,46 \times x_2 + 0,007 \times x_3 + 0,19 \times x_4,$$

где: цифровые показатели - константа и коэффициенты регрессии,

$x_1$  - уровень TSAbs,

$x_2$  - уровень IL-17,

$x_3$  - уровень PDGF-BB,

$x_4$  - уровень ММР-13,

при значении  $f_1 < f_2$  диагностируют активную ЭОП, при значении  $f_1 > f_2$  - неактивную фазу ЭОП.