

На правах рукописи

Торопова Ольга Сергеевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ
ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ
(КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Заслуженный деятель наук РФ **Бровкина Алевтина Федоровна**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор **Сычев Дмитрий Алексеевич**

Официальные оппоненты:

- **Саакян Светлана Ваговна** – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии.

- **Исмаилова Диляра Муратовна** – к.м.н., Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», старший научный сотрудник отдела орбитальной и глазной реконструктивно-пластической хирургии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится "24" мая 2022г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России по адресу: 125995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте: <http://rmapo.ru/>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2022г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Эндокринную офтальмопатию (ЭОП) диагностируют у 25–50% пациентов с болезнью Грейвса (Smith T. J., 2010). В то же время эту патологию относят и к редким заболеваниям (Perros P., 2017). Легкую степень ЭОП выявляют у 15% пациентов с гипертиреозом Грейвса (Бровкина А. Ф., 2004).

Патогенез ЭОП остается до конца не распознанным. Имеются сведения, подтверждающие роль факторов риска в возникновении ЭОП (факторы окружающей среды, инфекция, стресс, курение, генетическая предрасположенность), но их реальное влияние на развитие патологического процесса остается дискуссионным (Wang Y., Smith T. J., 2014). Все еще остается множество вопросов в расшифровке патогенеза ЭОП, не уточнены биомаркеры, позволяющие диагностировать ЭОП на раннем этапе ее развития и прогнозировать результативность проводимой терапии. Клиника ЭОП поливариантная, что затрудняет адекватное определение лечения и корректную оценку их эффективности.

Эффективность лечения ЭОП связывают с применением глюкокортикоидов (ГК). Несмотря на использование ГК более 65 лет наряду с положительными результатами лечения отмечают наличие и стероидорезистентных форм ЭОП, частота которых колеблется в пределах 4-5% (Bartalena L., Baideschi L., Bororidis K., Eckstein A., Kahaly G., Marcocci C., Perros P., Salvi M., Wiersinga W. M., 2016). По мнению других авторов, число пациентов, не реагирующих на ГК терапию, может составлять 20-30% (Vannucchi G., Covelli D., Campi I., Origo D., Curro N., Cirello V., Dazzi D., Beck-Peccoz P., Salvi M., 2013).

Причины наличия глюкокортикоидной резистентности у больных ЭОП до настоящего времени остаются недостаточно изучены. На молекулярном уровне глюкокортикоиды оказывают свои эффекты на клетки-мишени посредством связывания с глюкокортикоидным рецептором (Bray P. J., Cotton R. G., 2003). Наряду с клиническими особенностями (клиническая форма, длительность анамнеза заболевания, дозы и способ введения глюкокортикоидов) на стероидорезистентность влияют генетические и эпигенетические механизмы регуляции глюкокортикоидного ответа у больных ЭОП.

Таким образом, с учетом молекулярных механизмов развития стероидного ответа установить причины резистентности к глюкокортикоидам представляется сложным, что и представляет интерес для дальнейшего исследования в данном направлении.

Степень разработанности темы диссертации

В последнее время в литературе появились сведения, что одной из причин неэффективного лечения глюкокортикоидами аутоиммунных заболеваний могут быть индивидуальные генетические особенности, представленные полиморфными вариантами генов глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* и цитохрома P450 (Бочков Н. П., 2001; Weinshilboum R., 2003; Середенин С., 2004). В ряде исследований подтверждена роль полиморфных вариантов гена *NR3C1* и цитохрома P450 в формировании резистентности к глюкокортикоидам при некоторых аутоиммунных заболеваниях: ревматоидный артрит, бронхиальная астма, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, в том числе эндокринная офтальмопатия (Molnár Á., Patócs A., Likó I., Nyírő G., Károly R., Tóth M., Sárman B., 2018; Sychev D. A., Ashraf G. Md., Svistunov A. A., Maksimov M. L., Tarasov V. V., Chubarev V. N., Otdelenov V. A., Denisenko N. P., Barreto G. E., Aliev G., 2018). Показано, что активизация воспаления у больных ЭОП обусловлена дисбалансом в перекрестных помехах между *NR3C1* и *NFKB* - медиатором воспаления (Łacheta D., Miśkiewicz P., Głuszko A., Nowicka G., Struga M., Kantor I., Poślednik K. B., Mirza S., Szczepański M. J., 2019). Обнаружено, что полиморфные варианты гена *NR3C1* N363S (rs6195), BCII (rs41423247) ассоциированы с повышенной чувствительностью к ГК, а ER/23EK (rs6189/rs6190), TthIII (rs10052957), 9β (rs6198), rs6196, rs7701443, rs860457 связаны с резистентностью к ГК путем подавления экспрессии гена *NR3C1* (Stockmann C., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Uchida D. A., Monson S., Reilly C. A., Leeder J. S., Yost G. S., Ward R. M., 2013; Quax R. A. M., Koper J. W., Huisman A. M., Weel A., Hazes J. M. W., Lamberts S. W. J., Feelders R. A., 2015; Залетова Н. К., Востокова Л. П., Чухловин А. Б., Корниенко Е. А., Третьяк А. Т., 2015; Keskin O., Uluca U., Birben E., Coşkun Y., Ozkars M. Y., Keskin M., Kucukosmanoglu E., Kalayci O., 2016). В отечественной и зарубежной литературе данные о влиянии полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* и цитохрома P450 на глюкокортикоидный ответ у пациентов ЭОП

единичны и противоречивы. Авторы зарубежного исследования не обнаружили влияние полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* на терапевтический ответ у больных орбитопатией Грейвса, объясняя причину полученных результатов малой когортой пациентов (40 человек), позволяющих обнаружить достоверное значение для генетического исследования, так как частота полиморфизма гена *NR3C1* очень низка (Vannucchi G., Covelli D., Campi I., Origo D., Curro N., Cirello V., Dazzi D., Beck-Peccoz P., Salvi M., 2013). В то же время отечественные исследователи доказали в качестве причины формирования истинной стероидорезистентности присутствие полиморфного варианта 39739 G> A/rs6189 гена *NR3C1* по гетерозиготному типу (Саакян С. В., Пантелеева О. Г., Батырбекова Ф. Х., Сирмайс О. С., Мартиросян Н. С., Петунина Н. А., Цыганков А. Ю., Логинов В. И., Бурденный А. М., 2019).

Наряду с генетическими факторами, влияющими на глюкокортикоидный ответ, имеются сведения, указывающие на роль эпигенетических механизмов в развитии ЭОП и формировании стероидорезистентности. Это относится к микроРНК, различный уровень экспрессии которых в плазме крови оказывает влияние на течение заболевания и формирование ГК ответа у больных ЭОП (Shen L., Huang F., Ye L., Zhu W., Zhang X., Wang S., Wang W., Ning G., 2015). В ряде зарубежных публикаций доказано участие микроРНК-21, микроРНК-27а, микроРНК-27b, микроРНК-146а, микроРНК-155 в тяжести течения ЭОП и формировании негативного ответа на проводимую глюкокортикоидную терапию (Tong Bo-ding, Xiao Man-Y., Zeng Jie-X., Xiong W., 2015; Woeller C. F., Roztocil E., Hammond C., Feldon S. E., 2019). В отечественной литературе до настоящего времени аналогичные работы не публиковались.

Таким образом, недостаточное количество работ и их противоречивые результаты о влиянии генетических и эпигенетических механизмов на формирование отрицательного глюкокортикоидного ответа у больных ЭОП обусловили постановку цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования: определить критерии прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии на основе клинического исследования и генетического тестирования.

В соответствии с целью поставлены следующие задачи:

1. Изучить эффективность глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией с учетом клинической формы, длительности анамнеза заболевания и сопоставить полученные результаты с "ответом" на глюкокортикоидную терапию (эффективность, резистентность).
2. Выявить связь индивидуального "ответа" на глюкокортикоидную терапию (эффективность, резистентность) с особенностями клинической картины и длительностью анамнеза заболевания.
3. Оценить ассоциации носительства генотипов по полиморфным маркерам rs6190 гена *NR3C1*, C>T intron 6 rs35599367 *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5* с эффективностью глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией.
4. Оценить степень влияния уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 на эффективность глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией.
5. Определить возможности применения результатов фармакогенетического тестирования по полиморфным маркерам rs6190 гена *NR3C1*, C>T intron 6 rs35599367 *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5*, микроРНК-146а и микроРНК-155 для индивидуального прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Полученные результаты сопоставимы с ранее опубликованными (Tong Bo-ding, Xiao Man-Y., ZengJie-X., Xiong W., 2009; Vannucchi G., Covelli D., Campi I., Origo D., Curro N., Cirello V., Dazzi D., Beck-Peccoz P., Salvi M., 2013; Kaijun L., Yi D., Ben-Li J., Jian-Feng H., 2018; Саакян С. В., Пантелеева О. Г., Батырбекова Ф. Х., Сирмайс О. С., Мартиросян Н. С., Петунина Н. А., Цыганков А. Ю., Логинов В. И., Бурденный А. М., 2019). Научной новизной характеризуются следующие данные.

Доказано отсутствие влияния генотипа полиморфных маркеров rs6190 гена *NR3C1*, C>T intron 6 rs35599367 гена *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5* на формирование резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией, что определяет нецелесообразность их использования в качестве биомаркера прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии.

Доказано, что повышение уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови является свидетельством негативного

ответа на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией и может быть использовано для составления прогноза развития нежелательных побочных эффектов и определения тактики лечения пациентов с повышенным уровнем экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови.

Установлено, что критериями прогноза эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии являются клиническая форма и длительность анамнеза заболевания, повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что изученные связи ответа на глюкокортикоидную терапию с особенностями клинической картины и длительностью анамнеза заболевания, ассоциация повышенного уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 с формированием резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией расширяют знания и сферы их применения в офтальмологии.

Практическая значимость диссертационной работы

Практическая значимость работы заключается в том, что выделена группа критериев - клинические (клиническая форма эндокринной офтальмопатии, длительность анамнеза) и диагностические (повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови), которые имеют между собой тесную корреляционную связь и могут быть использованы в практической офтальмологии в качестве критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии больных эндокринной офтальмопатией. Практическая значимость результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, подчеркивается поданной заявкой на патент "Способ диагностики липогенного варианта отечного экзофтальма" №2021123794 от 10.08.2021г.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Подтверждена целесообразность выделения клинических форм (отечный экзофтальм и эндокринная миопатия), составляющих понятие «эндокринная офтальмопатия». Эффективность глюкокортикоидной терапии зависит от клинической формы и длительности анамнеза заболевания, что позволяет использовать их

в качестве клинических критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных ЭОП.

2. Установлено отсутствие связи между генотипом полиморфных маркеров rs6190 гена *NR3C1*, C>Tintron 6 rs35599367 гена *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5* и терапевтическим ответом на глюкокортикоидную терапию у больных ЭОП тогда, как повышенный уровень экспрессия микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови ассоциирован с формированием отрицательного глюкокортикоидного ответа, что позволяет использовать их в качестве биомаркера прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных ЭОП.

Апробация диссертационной работы

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и врачей-офтальмологов Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГKB им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы (протокол № 14 от 30.08.2021 г.).

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №13 от 14.11.2017 г.).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на XVII Всероссийской школе офтальмолога (Москва, 2018 г.), XV Всероссийской научно-практической конференции «Федоровские чтения – 2018» (Москва, 2018 г.), IV Научно-практической конференции молодых ученых по офтальмологии (Москва, 2019 г.), XVI Всероссийской научно-практической конференции «Федоровские чтения – 2019» (Москва, 2019 г.), XI Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2020 г.), VI Ежегодном Московском конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 2020 г.), XII Съезде общества офтальмологов России (Москва, 2020 г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГKB им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы (акт внедрения в клиническую практику от 1 августа 2019 г.).

Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 10 июля 2020 г.).

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в журналах и сборниках научных трудов, в том числе 3 - в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, из них 2 - в международных базах данных и системах цитирования SCOPUS.

Личный вклад автора

Автором работы проанализирована отечественная и зарубежная научная литература по теме диссертации, обоснована степень разработанности выбранной тематики, сформулированы цель и задачи исследования, определен комплексный методологический подход к их решению, проведен набор клинического материала, обследование, лечение и динамическое наблюдение больных эндокринной офтальмопатией, участие в операциях в качестве ассистента. Самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка данных исследования, формирование выводов и положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций. Принимала участие в подготовке научных публикаций по материалам диссертационного исследования, а также в научно-практических конференциях в качестве докладчика.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование "Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)" соответствует формуле специальности 3.1.5. - Офтальмология (медицинские науки) и области исследования: п. 4 «Изучение влияния консервативной терапии на орган зрения, совершенствование методик».

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных клинических исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 152 источника: 25 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена в период с 2017 по 2020 гг. Клиническое исследование проведено на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой - д.м.н., профессор, академик РАН Мошетова Л. К.); консультативно-диагностического отделения, 64 офтальмологического отделения «Офтальмологическая клиника» Филиал №1 ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ (далее Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина, руководитель – к.м.н., доцент Аржиматова Г. Ш.). Молекулярно-генетическое исследование проведено сотрудниками отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (директор - ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины, д. б. н. Гришина Е. А.).

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90038.

Предметом исследования явилась проблема прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии с учетом клинико-генетического исследования.

Объект исследования - 75 пациентов разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии в возрасте от 27 до 84 лет (средний возраст - $52,65 \pm 12,6$ года), женщин - 58 (77,3%), мужчин - 17 (22,7%). У 60 (80%) больных наблюдали гиперфункцию щитовидной железы, у 10 (13,3%) – гипотиреоз, эутиреоидное состояние - 5 больных (6,7%).

Диагноз "отечный экзофтальм (ОЭ) миогенный вариант" диагностирован у 37 больных (74 орбиты) - 49,3%, липогенный ОЭ у 12 больных (24 орбиты) - 16%, смешанный вариант ОЭ выявлен у 9 пациентов (18 орбит) - 12%. У 17 больных (22,6%) установлен

диагноз эндокринная миопатия (ЭМ), из них 8 случаев (47%) в активной стадии патологического процесса, 9 (53%) – в стадии фиброза.

По клинической картине и длительности анамнеза выделена активная стадия заболевания у 66 больных (132 орбиты) - 88,0%, стадия фиброза - у 9 больных (18 орбит) - 12,0%.

Критериями включения в научное исследование явились пациенты, имеющие диагноз эндокринной офтальмопатии независимо от клинического течения и длительности заболевания.

Критерии исключения из научного исследования: выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы); наличие других аутоиммунных заболеваний (например, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); наличие противопоказаний к применению глюкокортикоидов (регламентированы в утвержденных Минздравом России инструкциях по медицинскому применению).

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование: сбор жалоб, анализ анамнеза заболевания и анамнеза жизни с учетом состояния функции щитовидной железы; классическое офтальмологическое обследование: визометрия с помощью проектора знаков Торсон СС100 (Япония) и стандартного набора стекол, тонометрия по Маклакову/пневмотонометрия на приборе Computerrized Tonometer СТ-1Р (Япония), периметрия, биомикроскопия и биомикроофтальмоскопия, выполненные по стандартной методике на щелевой лампе Торсон SL – 2G (Япония); наружный осмотр глаза с определением формы и размеров глазной щели, положения глаза в орбите; эхография мягких тканей орбиты, эхобиометрия на аппарате ультразвуковой эхографии глаза фирмы «Aviso» 1885 (Франция), КТ орбит; патоморфологическое исследование биоптата экстраокулярных мышц (ЭОМ) и орбитальной клетчатки выполняли по стандартному протоколу в патоморфологической лаборатории Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина (заведующая отделением, к.м.н. Нечеснюк С. Ю.); определение носительства генотипов полиморфизма rs6190 гена *NR3C1*, А6986G гена *CYP3A5*, С>Tintron 6 rs35599367 гена *CYP3A4* проводили при нашем участии методом ПЦР в режиме реального

времени с использованием коммерческих наборов «Taq Man®SNP Genotyping Assays» от Applied Biosystems (США) и «Q5® ДНК-полимеразаHF» компании New England Biolabs (США), для определения уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови прибором CFX96 Real-Time PCR Detection System (США).

Медикаментозную глюкокортикоидную терапию проводили 52 больным, у 23 больных ГКТ проведена по месту жительства, эффективность которой оценена ретроспективно. Глюкокортикоидную терапию назначали больным после заключения терапевта, гастроэнтеролога и эндокринолога об отсутствии противопоказаний. Медикаментозное лечение включало глюкокортикоидную терапию в виде пульс-терапии, ретробульбарных инъекций, перорального приема и комбинированным способом. Пульс-терапию проводили в положении больного лежа, под контролем врача, в течение 45-50 минут по схеме: 1-я неделя 3 дня подряд 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно медленно; 2-я, 3-я, 4-я недели - 500 мг метилпреднизолона; 5-я, 6-я, 7-я недели по 250 мг с интервалом в 10-12 дней; 8-я, 9-я, 10-я – 125 мг с интервалом в 10-12 дней. Метилпреднизолон разводили в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Суммарная дозу метилпреднизолона на курс терапии составила 5625 мг. В промежутках между инъекциями по показаниям назначали поддерживающие дозы преднизолона per os в расчете 1 мг/кг больным в стадии суб – и декомпенсации процесса. Дозу преднизолона уменьшали постепенно на 5 мг еженедельно, последние 5-7 дней - по 2,5 мг. Ретробульбарные инъекции глюкокортикоидов выполняли по стандартной методике.

Подвергнуто хирургическому лечению 18 больных: у 10 - декомпрессия орбиты с эвакуацией части орбитальной клетчатки, реабилитационные операции на фиброзно-измененной мышце у 8 больных эндокринной миопатией.

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартных отклонений ($M \pm S$). Для сравнения числовых данных и выявления их различий при малом объеме выборки применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Статистическая значимость различий групп для

дихотомических и категориальных показателей определялась при помощи теста χ^2 Пирсона в случае независимых групп. Сравнение трех и более групп по числовым переменным проводили с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Анализ зависимых переменных в случае сопоставления двух периодов осуществлялся на основе непараметрического теста Уилкоксона. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц "Microsoft Excel" и пакета прикладных программ Statistica10 (США).

Особенности течения клинических форм эндокринной офтальмопатии

Проанализированы результаты обследования больных разными клиническими формами ЭОП. У больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ длительность анамнеза заболевания до обращения к врачу составила $7,3 \pm 3,4$ и $7,6 \pm 3,8$ месяцев, соответственно, что соответствовало периоду активной клеточной инфильтрации ЭОМ и орбитальной клетчатки; у больных липогенным вариантом ОЭ - $25,9 \pm 14,2$ месяцев, соответствующего его торпидному течению; у больных активной эндокринной миопатией средняя длительность анамнеза составила $4,4 \pm 1,5$ месяцев и $7,8 \pm 2,1$ месяцев при фибротизации ЭОМ.

Для больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ подтверждены следующие признаки: ретракция верхнего века, положительный симптом Грефе, экзофтальм осевой/ с отклонением, ограниченная подвижность глаз, затрудненная репозиция, офтальмогипертензия, симптом "креста", отек и гиперемия слезного мясца и полулунной складки, "белый" или "красный" хемоз, кератопатия, оптическая нейропатия. Последние 7 симптомов свидетельствовали об активной фазе воспаления. Данные симптомы сопоставимы с коротким анамнезом заболевания, большой степенью экзофтальма в группе больных миогенным вариантом отечного экзофтальма на OD $27,7 \pm 2,2$ мм, на OS $27,4 \pm 1,7$ мм, у больных смешанным вариантом ОЭ на OD $26,7 \pm 1,5$ мм, на OS $26,6 \pm 1,0$ мм. У 95,7% больных миогенным и смешанным вариантом ОЭ ограничена подвижность глаза кверху и у 80,7% книзу, что свидетельствует о большем поражении верхней и нижней прямой мышц (верхняя

прямая на OD $7,1 \pm 0,5$ мм, на OS $7,1 \pm 0,5$ мм, нижняя прямая на OD $7,2 \pm 0,8$ мм, на OS $7,3 \pm 0,9$ мм по данным эхобиометрии). Симптомы, отмеченные у больных липогенным вариантом отечного экзофтальма: протрузия жировой клетчатки, осевой экзофтальм без ограничения подвижности глаз, свидетельствуют о его медленном торпидном течении с полной компенсацией патологического процесса по зрению и функциям ЭОМ. Для этих больных было характерным наличие основного клинического симптом - умеренный осевой экзофтальм (на OD $23,3 \pm 1,5$ мм, на OS $23,6 \pm 1,0$ мм) и незначительное равномерное увеличение ЭОМ. Для больных эндокринной миопатией независимо от длительности анамнеза заболевания характерны клинические признаки: небольшой экзофтальм, среднее значение которого в активной стадии составило на OD $18,6 \pm 3,6$ мм, на OS $18,5 \pm 1,1$ мм; в стадии фибротизации процесса - на OD $17,8 \pm 4,1$ мм, на OS $16,8 \pm 3,4$ мм, отклонение глаза в сторону наиболее поврежденной мышцы, ограничение подвижности глаза, стойкая диплопия. У всех больных отмечалось ограничение подвижности глаза по вертикали, но по данным эхобиометрии отмечено большее поражение нижней прямой мышцы (OD $6,8 \pm 0,5$ мм, OS $6,1 \pm 0,7$ мм). Симптоматика больных разными клиническими формами ЭОП представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Частота клинических симптомов у больных разными клиническими формами ЭОП

<i>Клинические симптомы</i>	<i>Миогенный и смешанный вариант ОЭ (%)</i>	<i>Липогенный вариант ОЭ (%)</i>	<i>Эндокринная миопатия (%)</i>
Ретракция верхнего века	100,0	100,0	100,0
Симптом Грефе +	100,0	100,0	100,0
Неполное смыкание век	78,3	-	-
Невоспалительный отек век	100,0	100,0	100,0
Экзофтальм:			
- осевой	63,0	100,0	-
- с отклонением	37,0	-	100,0
Ограниченная подвижность глаз	61,3	-	100,0
Затрудненная репозиция	100,0	100,0	100,0
Офтальмогипертензия	13,3	-	-
Симптом «креста»	61,3	-	-

Продолжение таблицы 1			
Отек и гиперемия слезного мясца и полулунной складки	61,3	-	-
"Белый" хемоз	84,8	-	-
«Красный» хемоз:	15,2	-	-
Сниженная чувствительность роговицы	15,2	-	-
Кератопатия	15,2	-	-
Оптическая нейропатия	10,9	-	-

Анализ данных, представленных в таблице 1, позволил установить характерные для ОЭ и ЭМ клинические признаки, свидетельствующие о повреждении ЭОМ и орбитальной клетчатки в разной степени, что подтвердило целесообразность выделения их как самостоятельные клинические формы ЭОП.

Особенности клинического течения эндокринной офтальмопатии с различным "ответом" на глюкокортикоидную терапию (эффективность, резистентность)

В зависимости от ответа на ГКТ больные были разделены на 2 группы: с положительным ответом и его отсутствием. В 57,3% случаев наблюдался положительный ответ и у 42,7% - его отсутствие. В таблице 2 представлены результаты ГК терапии с учетом длительности заболевания.

Таблица 2.

Тип ответа на ГК терапию с учетом длительности анамнезау больных разными клиническими формами ЭОП

<i>Клиническая форма</i>	<i>Ответ на ГКТ</i>	<i>N больных (орбит)</i>	<i>Длительность анамнеза (мес.)</i>
Отечный экзофтальм (миогенный)	Положительный	30 (60)	7,2±2,8
	Резистентность	7 (14)	7,4±4,0
Отечный экзофтальм (липогенный)	Положительный	-	-
	Резистентность	12 (24)	25,9±14,2
Отечный экзофтальм (смешанный)	Положительный	7 (14)	6,4±3,4
	Резистентность	2 (4)	12,0±0
Эндокринная миопатия, активная	Положительный	6 (12)	4,2±1,2
	Резистентность	2 (4)	5,0±2,8
Эндокринная миопатия, стадия фиброза	Положительный	-	-
	Резистентность	9 (18)	7,8±2,1

При анализе характера ответа на ГК терапию с учетом длительности анамнеза заболевания положительный ответ на лечение получен у больных с коротким анамнезом заболевания. Речь идет о больных с миогенным и смешанным вариантами ОЭ и активной ЭМ. В группе больных липогенным вариантом ОЭ отрицательный ГК ответ можно объяснить гистологическими особенностями строения орбитальной клетчатки и ее невосприимчивостью к воздействию ГК, в группе больных ЭМ со средней длительностью анамнеза заболевания на момент начала терапии $7,8 \pm 2,1$ месяцев, невосприимчивость к ГК можно объяснить формирующимся фиброзом ЭОМ.

Результаты ГК терапии оценивали по степени регрессии клинических симптомов после каждой инъекции глюкокортикоидов (уменьшение или полный регресс отека и гиперемии слезного мясцаи полулунной складки, хемоза, уменьшение экзофтальма, восстановление подвижности глаза, повышение или полное восстановление зрительных функций). У всех больных (75 орбит) отмечено уменьшение и отсутствие отека и гиперемии слезного мясца и полулунной складки, хемоза.

У 9 больных (18 орбит) наблюдали регрессию симптомов оптической нейропатии, что сопровождалось повышением остроты зрения до 1,0 без коррекции / с коррекцией. У 18 больных (36 орбит) - уменьшение внутриглазного давления до показателей нормы.

Степень экзофтальма и толщину экстраокулярных мышц в мм оценивали в каждой клинической форме ЭОП до начала, после каждой инъекции и после проведения ГК терапии. Объективную оценку эффективности ГКТ проводили по изменению степени экзофтальма и толщины экстраокулярных мышц в мм (таблица 3).

Таблица 3.

Степень экзофтальма у больных ЭОП до и после ГК терапии по данным эхобиометрии

Клиническая форма ЭОП	Экзофтальм (средние показатели в мм)					
	OD (M ± S)		p	OS (M ± S)		p
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
Миогенный вариант ОЭ	27,7±2,2	22,2±1,8	<0,0001	27,4±1,7	22,1±1,6	<0,0001
Смешанный вариант ОЭ	26,7±1,5	23,2±1,5	0,0117	26,6±1,0	23,0±1,2	0,0077

Продолжение таблицы 3						
Липогенный вариант ОЭ	23,3±1,5	23,0±1,7	0,1088	23,6±1,0	23,3±1,2	0,4185
Эндокринная миопатия, активная	18,6±3,6	16,3±2,6	0,0117	18,5±1,1	16,1±1,6	0,0117
Эндокринная миопатия, стадия фиброза	17,8±4,1	17,4±3,9	0,1797	16,8±3,4	16,8±3,4	-

Анализ степени экзофтальма у больных ЭОП до и после проведения ГК показал достоверное уменьшение его показателей у больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ ($p < 0,0001$), а также ЭМ в активной стадии ($p = 0,0117$).

Что касается толщины поперечника ЭОМ (Таблица 4, 5), то отмечено их неравномерное уменьшение.

Таблица 4.

Толщина поперечника экстраокулярных мышц у больных миогенным и смешанным вариантом ОЭ до и после ГК терапии по данным

ЭОМ	Толщина поперечника ЭОМ (средние показатели в мм)					
	OD (M ± S)		P	OS (M ± S)		P
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
Верхняя прямая мышца	7,1±0,5	5,2±0,4	<0,0001	7,1±0,5	5,1±0,5	<0,0001
Нижняя прямая мышца	7,2±0,8	5,8±0,4	<0,0001	7,3±0,9	5,8±0,4	<0,0001
Внутренняя прямая мышца	5,9±0,4	5,4±0,5	<0,0001	5,8±0,4	5,5±0,5	<0,0001
Наружная прямая мышца	5,2±0,4	5,0±0,4	0,0057	5,3±0,6	5,0±0,4	0,0212

Таблица 5.

Толщина поперечника экстраокулярных мышц у больных ЭМ до и после ГК терапии по данным эхобиометрии

ЭОМ	Толщина поперечника ЭОМ (средние показатели в мм)					
	OD(M ± S)		P	OS (M ± S)		P
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
Верхняя прямая мышца	5,8±0,4	5,6±0,3	0,0357	5,7±0,4	5,5±0,3	0,0415
Нижняя прямая мышца	6,8±0,5	5,8±0,5	0,0003	6,1±0,7	5,2±0,3	0,0010
Внутренняя прямая мышца	5,0±0,2	5,0±0,2	-	5,0±0,2	5,0±0,2	-
Наружная прямая мышца	4,1±0,2	4,1±0,2	-	4,1±0,2	4,1±0,2	-

По данным, приведенным в таблицах 4, 5, все ЭОМ после проведенной ГКТ оказались уменьшены и в большей степени это относится к верхней и нижней прямой мышцам. Учитывая изменения показателей толщины поперечника ЭОМ у больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ и эндокринной миопатии ($p < 0.05$). Что касается изменений ЭОМ у больных ЭМ, то по биометрическим показателям прямых мышц, как и в предыдущей группе отмечено уменьшение поперечника нижней прямой мышцы, однако в значительно меньшей степени, чем у больных ОЭ. Это объяснимо, так как у больных ЭМ патологический процесс выражен в значительно меньшей степени.

Таким образом, положительный терапевтический ответ на проводимую глюкокортикоидную терапию отмечен у больных с коротким анамнезом заболевания (для больных миогенным и смешанным вариантом ОЭ 7,3±3,4 и 7,6±3,8 месяцев, для больных эндокринной миопатией 4,4±1,5 месяцев), в стадии суб- и декомпенсации патологического процесса с преимущественным повреждением ЭОМ (миогенный и смешанный варианты ОЭ, ЭМ в активной стадии). Отсутствие эффекта от глюкокортикоидной терапии обусловлено фиброзом ЭОМ и орбитальной клетчатки вследствие длительной продолжительности анамнеза заболевания на

момент начала ГКТ ($25,9 \pm 14,2$ месяцев для больных липогенным вариантом ОЭ и $7,8 \pm 2,1$ месяцев для эндокринной миопатии в стадии фибротизации).

Результаты генотипирования по полиморфизму генов NR3C1, CYP3A5 и CYP3A4

С целью сопоставления ответов на ГКТ с генотипом полиморфных маркеров rs6190 гена NR3C1, C>T intron 6 гена CYP3A4, A6986G гена CYP3A5 все больные были разделены на 2 группы: с положительным ответом на ГКТ и его отсутствием (Таблица 6).

Таблица 6.

Результаты ГК терапии у больных ЭОП с учетом распределения генотипов полиморфного маркера rs6190 гена NR3C1, C>T intron 6 rs35599367 гена CYP3A4, A6986G гена CYP3A5

NR3C1 (rs6190)	Ответ на терапию		Всего	χ^2	Уровень p, (df=1)
	Положительный	Отрицательный (резистентность)			
GG	43 (100%)	31 (96,88%)	74	1,3619	0,2432
AG	0 (0,00%)	1 (3,12%)	1		
Продолжение таблицы 6					
CYP3A4*22 (C>T intron 6 rs35599367)	Ответ на терапию		Всего	χ^2	Уровень p, (df=1)
	Положительный	Отрицательный (резистентность)			
CC	41 (95,35%)	31 (96,88%)	72	0,1113	0,7387
CT	2 (4,65%)	1 (3,12%)	3		
CYP3A5 (A6986G)	Ответ на терапию		Всего	χ^2	Уровень p, (df=1)
	Положительный	Отрицательный (резистентность)			
GG	36 (83,72%)	27 (84,38%)	63	0,0058	0,9391
AG	7 (16,28%)	5 (15,62%)	12		

Как следует из таблицы 6, какой-либо закономерности в распределении носителей гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфных маркеров rs6190 гена NR3C1, C>T intron 6 гена CYP3A4, A6986G гена CYP3A5 и их влияния на глюкокортикоидный

ответу больных ЭОП не выявлено ($p > 0,05$). Но отмечена бóльшая частота встречаемости положительного ответа на ГК терапию у больных ЭОП с гомозиготным генотипом полиморфизма всех трех исследуемых генов (соответственно 48%, 54,7% и 57,3%), что соответствует частоте их распространенности среди населения северного и западноевропейского происхождения (сайт SNPedia - база данных однонуклеотидного полиморфизма).

МикроРНК-146а и микроРНК-155 у больных эндокринной офтальмопатией, результаты исследования

Для определения уровня экспрессии микроРНК группу исследования составили 20 больных (40 орбит) разными клиническими формами ЭОП, резистентных к ГК. Средний возраст $52,65 \pm 12,6$ года. В контрольную группу вошли 28 волонтеров, не имеющих аутоиммунных и опухолевых заболеваний в возрасте $62,9 \pm 7,54$ года. Предметом исследования был уровень экспрессии микроРНК-146-а микроРНК-155 в плазме крови больных ЭОП (Таблица 7).

Таблица 7.

Распределение уровней экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови в основной и контрольной группах

Группы больных	микроРНК-146а (отн. ед)	χ^2	Уровень p (df=1)	микроРНК-155 (отн. ед)	χ^2	Уровень p (df=1)
Основная группа (n=20)	0,40 \pm 0,39	47,1175	p<0,0001	0,08 \pm 0,05	25,1847	p<0,0001
Контрольная группа (n=28)	0,01 \pm 0,02			0,04 \pm 0,04		
Чувствительность, %	90,0%		80,0%			
Специфичность, %	85,71%		78,57%			
Эффективность, %	87,86%		79,29%			

Различия в распределении уровней экспрессии микроРНК-146 и микроРНК-155 в основной и контрольной группах статистически значимы ($p < 0,0001$). Уровень экспрессии микроРНК-146а в целом по группе больных ЭОП в 21,8 раза превышает уровень микроРНК-146а контрольной группы. А микроРНК-155 этих же больных превышает уровень контрольной группы в 1,71 раза. С целью более точной оценки уровня экспрессии микроРНК больные ЭОП вновь

были разделены на группы. На рисунке 1 представлены уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови больных разными клиническими формами ЭОП, резистентных к ГК. Оказалось, что экспрессия микроРНК-146 и микроРНК-155 в плазме крови была повышена у больных всех 3 клинических форм ЭОП.

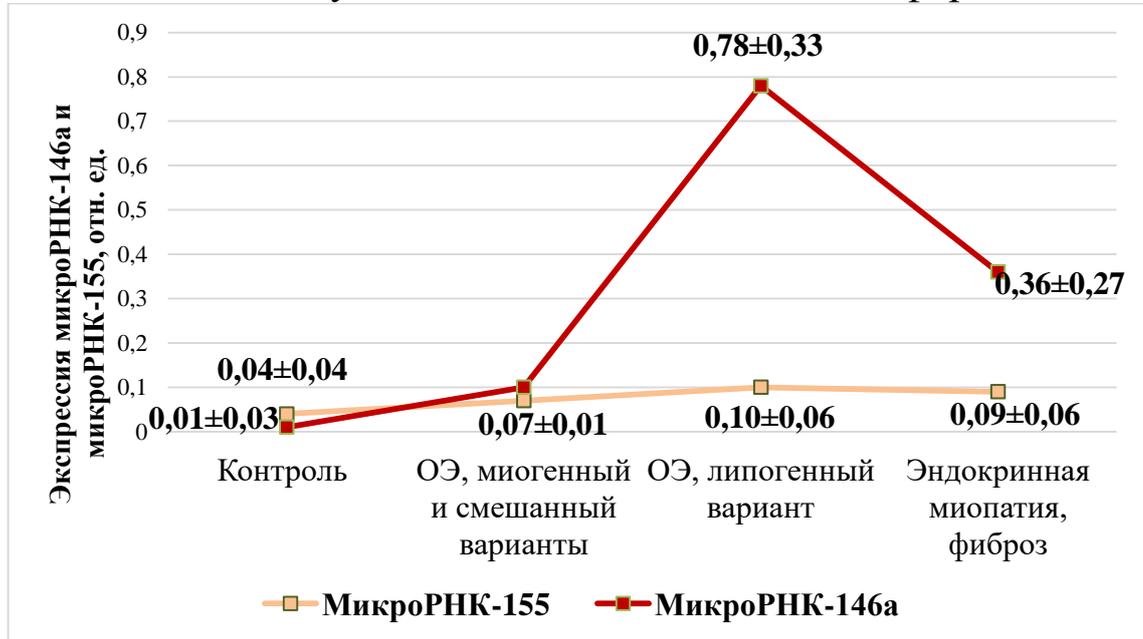


Рисунок 1. Экспрессия микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови у больных ЭОП, резистентных к ГКТ

Результаты проведенного исследования указывают на более активную экспрессию у больных липогенным вариантом ОЭ (превышение уровня экспрессии в 57,89 раз по сравнению с контрольной группой). Такое же превышение экспрессии отмечено и у больных эндокринной миопатией с длительностью анамнеза заболевания $7,8 \pm 2,1$ мес. (уровень экспрессии микроРНК-146а больше в 26,51 раза по сравнению с контролем). А в группе больных с миогенным и смешанным вариантом ОЭ уровень экспрессии микроРНК-146а превышал всего в 8,5 раз. Ввиду малого объема выборки в исследуемых группах, мы провели попарное сравнение результатов экспрессии микроРНК-146а между группами, которое показало статистически значимые различия в группе больных липогенным ОЭ, миогенным и смешанным вариантами ОЭ ($p=0,0014$). Уровень экспрессии микроРНК-155 в плазме крови у больных тех же групп значительно меньше, чем при микроРНК-146а, однако закономерность распределения та же: у больных липогенным ОЭ и эндокринной миопатией с компенсированным

клиническими симптомами уровень экспрессии микроРНК-155 повышен соответственно в 2,5 и 2,3 раза, а пациенты с миогенным и смешанным вариантом ОЭ имели уровень превышения экспрессии всего в 1,77 раза ($p > 0,05$) (рисунок 1). С учетом показателей чувствительности и специфичности определения показателей уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 нами была проведена оценка прогностической ценности их влияния на формирование резистентности к ГКТ у больных ЭОП (рисунок 2).

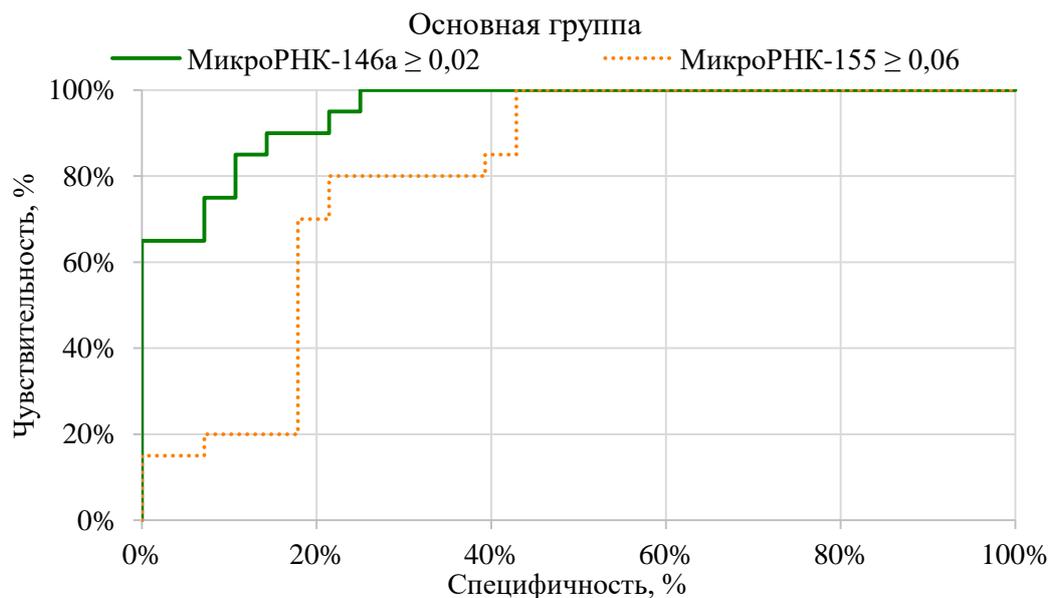


Рисунок 2. Прогностическая ценность оценки уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 для прогнозирования эффективности ГКТ

Как следует из рисунка 2, показатели уровня экспрессии микро-РНК и микроРНК-155 могут быть использованы в качестве критериев прогнозирования эффективности ГКТ у больных ЭОП.

Таким образом, повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови можно расценивать, как биомаркеры аутоиммунного воспаления в мягких тканях орбиты у больных ЭОП. В то же время корреляция уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 с клинической симптоматикой, монотонностью течения патологического процесса у больных липогенным вариантом ОЭ позволяет сделать вывод, что указанные микроРНК, активизируя пролиферацию фибробластов, принимают участие в увеличении массы орбитальной клетчатки и являются биомаркерами этой клинической формы ОЭ. Есть основание

полагать, что именно эта особенность и приводит к формированию отрицательного ГК ответа у таких больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследовано 75 больных (150 орбит) разными клиническими формами ЭОП. Поставлена цель - определить критерии прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии на основе клинического исследования и генетического тестирования и соответствующие ей задачи исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительность анамнеза заболевания до начала ГКТ у больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ, активной эндокринной миопатии соответствует стадии активной клеточной инфильтрации ЭОМ и орбитальной клетчатки ($7,3 \pm 3,4$, $7,6 \pm 3,8$ и $4,4 \pm 1,5$ месяцев, соответственно), что и определяет положительный эффект от проводимой терапии у больных данных клинических форм ЭОП. Клинически положительный ответ на ГКТ подтвержден статистически достоверным уменьшением экзофтальма и толщины верхней и нижней прямой ЭОС ($p < 0.05$) после ее проведения.

Анализ экзофтальма у больных ЭОП до и после проведения ГК подтвердил достоверное уменьшение его показателей у больных миогенным и смешанным вариантами ОЭ, а также ЭМ в активной стадии ($p < 0.05$).

Анализ ассоциации генотипов rs6190 гена *NR3C1*, A6986G гена *CYP3A5*, C>T интрон 6 гена *CYP3A4* ответом на ГКТ не выявил статистически значимых различий в распределении носителей гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма данных генов и их влияния на глюкокортикоидный ответ у больных ЭОП ($p > 0.05$).

Оценка уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 показала статистически достоверное увеличение их экспрессии у больных ЭОП, резистентных к ГКТ ($p < 0.0001$). Повышение уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в группе больных миогенным и смешанным вариантом ОЭ свидетельствует о продолжающейся воспалительной реакции. При отсутствии клинической картины воспаления подтверждается существование гипотезы о роли микроРНК-146а и микроРНК-155 в активации фибробластов у больных липогенным вариантом ОЭ, которые

последовательно активируют образование новых адипоцитов, что приводит к увеличению объема орбитальной клетчатки.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют использовать клинико-диагностические критерии (клиническая форма ЭОП, длительность анамнеза, повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155) для уточнения показаний к ГКТ у больных ЭОП и прогноза ее эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Изучение эффективности глюкокортикоидной терапии подтверждает целесообразность выделения клинических форм ЭОП: отечный экзофтальм и эндокринная миопатия.
2. Подтверждена связь положительного ответа на глюкокортикоидную терапию с длительностью заболевания в каждой из клинических форм: миогенный вариант отечного экзофтальма при длительности заболевания $7,2 \pm 2,8$ месяцев - 81% положительный ответ, смешанный вариант отечного экзофтальма при длительности заболевания $6,4 \pm 3,4$ месяцев - 58,3%, эндокринная миопатия при длительности заболевания $4,2 \pm 1,2$ месяцев - 75%. Доказано отсутствие ответа на глюкокортикоидную терапию (100%) у больных липогенным вариантом отечного экзофтальма независимо от длительности анамнеза.
3. Установлено отсутствие влияния генотипа полиморфных маркеров rs6190 гена *NR3C1*, C>T intron 6 rs35599367 гена *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5* на эффективность глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией ($p=0,2432$; $p=0,7387$; $p=0,9391$).
4. Доказано, что повышенная экспрессия микроРНК-146а ($0,40 \pm 0,39$ отн. ед.) и микроРНК-155 ($0,08 \pm 0,05$ отн. ед.) оказывает влияние на формирование стероидорезистентности у больных отечным экзофтальмом и эндокринной миопатией ($p < 0,0001$).
5. Установлено, что длительность анамнеза отечного экзофтальма и эндокринной миопатии, а также показатели экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 могут быть использованы в качестве критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных эндокринной офтальмопатией до начала проведения глюкокортикоидной терапии необходимо учитывать клинико-диагностические показатели - клиническую форму и длительность анамнеза заболевания, уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155, что позволит разработать персонализированный подход в лечении данной патологии.

Больным липогенным вариантом отечного экзофтальма глюкокортикоидная терапия не показана. Патогенетическим лечением остается хирургическое удаление избытка орбитальной клетчатки.

Больным эндокринной миопатией при длительности анамнеза более 5 месяцев возможности глюкокортикоидной терапии ограничены в связи с ранним развитием фиброза. Решение о ее назначении следует принимать персонализировано, принимая во внимание индивидуальные особенности клинической картины и результаты эпигенетического исследования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Работы, опубликованные в научных рецензированных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Торопова О. С. Псевдотумор или декомпенсированный отечный экзофтальм? / О. С. Торопова // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – №3. – С. 78-81. 4 с. ИФ – 0,211.
2. Торопова О. С. Эндокринная офтальмопатия: фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии / О. С. Торопова, А. Ф. Бровкина, Д. А. Сычѳв // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – № 3. – С.250-255. 6/2 с. ИФ – 1,271
3. Торопова О. С. Влияние полиморфизма генов СУР3А4, СУР3А5 и NR3С1 на эффективность глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией/А. Ф.Бровкина, Д. А.Сычев, О. С. Торопова // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 36. – № 6.– С.125-132.8/2,66 с. ИФ - 0,373

Статьи, опубликованные в других изданиях:

1. Торопова О. С. Возможности прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии аутоиммунных заболеваний/ О. С.

Торопова // XVII Всероссийская школа офтальмолога: сборник научных трудов. – 2018. – С. 75-79. 5 с.

2. Торопова О. С. «Эндокринная офтальмопатия и лимфопролиферативные заболевания орбиты. Что общего?» (случай из практики) / **Торопова О. С.** // XVIII Всероссийская школа офтальмолога: сборник научных трудов. – 2019. – С.146-151. 5 с.

3. Торопова О. С. МикроРНК и эндокринная офтальмопатия, участие в глюкокортикоидном ответе / Бровкина А. Ф., Сычев Д. А., **Торопова О. С.** // Точка зрения. Восток-Запад. – 2021. –№2. – С. 12-15. 4/1,33 с. ИФ – 0,115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАГ	– гликозоминогликаны
ГК	– глюкокортикоиды
ГКТ	– глюкокортикоидная терапия
ДЗН	– диск зрительного нерва
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
КТ	– компьютерная томография
ОЭ	– отечный экзофтальм
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
рГК	– глюкокортикоидный рецептор
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ЭМ	– эндокринная миопатия
ЭОМ	– экстраокулярные мышцы
ЭОП	– эндокринная офтальмопатия
ЩЖ	– щитовидная железа
CAS	– clinical activity score
SNP	– single nucleotide polymorphism