



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Городская
клиническая
больница № 67
им. Л.А. Ворохобова,
Москва

Отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности и другие воспалительно-метаболические индексы в оценке ответа на внутривенный метилпреднизолон при активной эндокринной офтальмопатии

М.В. Хачатуров¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н., доц.¹, З.И. Габиева¹,
Р.А. Митаева¹, А.В. Третьякова¹, Э.А. Эльмурзаева¹, К.И. Валеева¹,
Е.С. Самбунова², Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Михаил Викторович Хачатуров, khachaturov.michael@gmail.com

Для цитирования: Хачатуров М.В., Мартиросян Н.С., Габиева З.И. и др. Отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности и другие воспалительно-метаболические индексы в оценке ответа на внутривенный метилпреднизолон при активной эндокринной офтальмопатии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (30): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-30-8-14

Ответ на системную терапию глюкокортикостероидами при активной эндокринной офтальмопатии (ЭОП) характеризуется значительной вариабельностью, что определяет необходимость поиска доступных прогностических маркеров. Особый интерес может представлять отношение абсолютного числа моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности (Monocyte-to-High-density lipoprotein cholesterol Ratio, MHR) как интегральный липидно-воспалительный показатель.

Цель исследования – оценить связь исходного MHR и других воспалительных и метаболических индексов с сохранением активности ЭОП после терапии системными глюкокортикостероидами.

Материал и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование, включившее пациентов с активной ЭОП, которые получали внутривенную терапию метилпреднизолоном и у которых была оценена степень активности ЭОП по шкале клинической активности (Clinical Activity Score, CAS) до и после лечения. Сохранение активности заболевания определялось при CAS ≥ 3 балла после терапии. MHR и ряд воспалительных и метаболических индексов рассчитывали по исходным клинико-лабораторным данным.

Связь исследуемых показателей с клиническим исходом определялась с помощью метода логистической регрессии с поправкой на возраст, пол, исходные значения CAS и применение статинов.

Результаты. В анализ были включены 110 пациентов. Клиническая инактивация (CAS ≤ 2 балла) достигнута у 81 (73,6%), активная ЭОП сохранялась у 29 (26,4%). Исходное значение MHR было выше у пациентов с сохраняющейся активностью процесса – 0,422 [0,263; 0,605] против 0,288 [0,219; 0,529] ($p = 0,048$). В многофакторной модели увеличение логарифмически преобразованного MHR на одно стандартное отклонение было независимо ассоциировано с более высокими шансами сохранения активности ЭОП (отношение шансов 2,00 (95%-ный доверительный интервал 1,10–3,65); $p = 0,024$). Для остальных исследованных индексов статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Заключение. Более высокое исходное значение MHR независимо связано с сохранением активности ЭОП после внутривенного введения метилпреднизолона, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного маркера неблагоприятного ответа на пульс-терапию.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, метилпреднизолон, глюкокортикостероиды, соотношение моноцитов и холестерина липопротеинов высокой плотности, воспалительные биомаркеры



Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – аутоиммунное воспалительное заболевание орбиты и наиболее частое экстракореоидное проявление болезни Грейвса. Клиническое течение ЭОП варьируется от легких неактивных форм до тяжелых активных, сопровождающихся экзофтальмом, диплопией и в наиболее тяжелых случаях оптической нейропатией и кератопатией с потерей остроты зрения.

Выбор терапии ЭОП определяется ее активностью и тяжестью. Для оценки активности заболевания широко используют шкалу клинической активности (Clinical Activity Score, CAS) [1, 2].

Согласно рекомендациям Европейской группы по орбитопатии Грейвса (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO) 2021 г. и консенсусу Американской тиреоидной ассоциации/Европейской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association/European Thyroid Association, ATA/ETA) 2022 г., внутривенные глюкокортикостероиды остаются одним из основных компонентов системной терапии активной умеренной и тяжелой ЭОП.

Пульс-терапия метилпреднизолоном у большинства пациентов с активной ЭОП приводит к снижению активности патологического процесса. Однако у части больных после ее завершения отек век, гиперемия, хемоз и другие симптомы сохраняются. Известные факторы, включая исходно высокую активность ЭОП по CAS, ее длительность, курение, функциональное состояние щитовидной железы и сопутствующие заболевания, не в полной мере объясняют вариабельность ответа на терапию. Это обусловило дальнейший поиск доступных и воспроизводимых маркеров, способных дополнять клиническую оценку и выявлять пациентов с повышенным риском отсутствия/недостаточного ответа на лечение.

Одним из направлений такого поиска стало изучение липидного и метаболического профиля при ЭОП. Так, в исследовании E. Sabini и соавт. более высокие уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ассоциировались с наличием ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса, а в отдельных подгруппах – с активностью заболевания [3]. В дальнейшем A. Naselli и соавт. показали связь исходно более высокого уровня ЛПНП с менее благоприятным ответом на системную терапию глюкокортикостероидами [4]. В другом исследовании, проведенном той же научной группой, уровень ЛПНП и артериальная гипертензия были независимо связаны с отдельными компонентами ответа на лечение [5]. Эти данные послужили основанием для дальнейшего изучения нарушений липидного обмена как возможной составляющей воспалительно-метаболического фенотипа ЭОП. Особый интерес представляет соотношение абсолютного числа моноцитов и уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Monocyte-to-High-density lipoprotein cholesterol Ratio, MHR). MHR рассматривается как интегральный липидно-воспалительный показатель. В 2025 г. R. Le Moli и соавт. установили независимую ассоциацию MHR и уровня

ЛПНП с клиническим ответом на системную терапию глюкокортикостероидами в когорте 115 пациентов с активной ЭОП [6].

При ЭОП изучались и другие воспалительные биомаркеры, включая нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR) и моноцитарно-лимфоцитарное соотношение (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR), а также системный иммунновоспалительный индекс (Systemic Immune-inflammation Index, SII). Для данных показателей описана связь с наличием, активностью и отдельными клиническими характеристиками ЭОП [7, 8]. В исследовании S. Ozturk и E.M. Baloglu Akyol, результаты которого были опубликованы в 2026 г., у пациентов с болезнью Грейвса при наличии ЭОП отмечались более высокие значения ряда воспалительных индексов, при этом наибольшую дискриминационную способность продемонстрировал индекс MHR [9].

Вместе с тем связь указанных показателей с наличием или активностью ЭОП не означает их прогностической значимости в отношении ответа на терапию. На сегодняшний день информативность индекса MHR и других воспалительных и метаболических индексов в определении ответа на терапию внутривенным метилпреднизолоном остается недостаточно изученной. Целью настоящего исследования стала оценка связи исходного значения индекса MHR и других воспалительных и метаболических индексов с сохранением клинической активности ЭОП после внутривенной терапии метилпреднизолоном.

Материал и методы

Дизайн исследования и его участники

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование пациентов с ЭОП.

Критерии включения в исследование:

- ✓ активная ЭОП (≥ 3 балла по CAS);
- ✓ проведение внутривенной терапии метилпреднизолоном;
- ✓ оценка активности ЭОП по CAS до и после курса лечения.

Окончательную когорту составили 110 пациентов с активной ЭОП.

Клинические и лабораторные данные получены ретроспективно из медицинской документации. Исходными считались показатели, зарегистрированные до начала курса терапии. Применением статинов считался прием любого препарата данной группы на момент начала лечения метилпреднизолоном.

Учитывались демографические характеристики, исходное значение CAS, применение статинов и доступные клинические и лабораторные показатели.

Анализ проводился на уровне отдельного пациента, повторные госпитализации не рассматривались как независимые наблюдения.

Терапия внутривенным метилпреднизолоном

Терапия внутривенным метилпреднизолоном проводилась в соответствии с клиническими показаниями и принятой практикой. У пациентов, получавших



несколько курсов, в анализ включался последний курс, по завершении которого проводилась итоговая оценка эффективности. Сведения о режиме терапии и кумулятивной дозе метилпреднизолона получали из медицинской документации.

Клинические исходы

Первичным исходом выбрано сохранение клинической активности ЭОП по окончании лечения, определяемое как ≥ 3 балла по CAS. Клинической инактивацией считалось достижение ≤ 2 балла по CAS.

Дополнительным исходом стал комбинированный ответ в виде достижения ≤ 2 балла по CAS на фоне лечения и снижения CAS не менее чем на 2 балла от исходного значения.

Лабораторные показатели и расчет индексов

Для расчета индексов использовали результаты общего анализа крови, оценки липидного профиля, уровня глюкозы и антропометрические показатели, полученные до начала курса метилпреднизолона. Формулы расчета представлены в табл. 1.

Статистический анализ

Непрерывные переменные представляли в виде медианы (Me) и 25-го, 75-го перцентилей, категориальные – в виде абсолютного числа (n) и процентов (%). Межгрупповые сравнения проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Пропущенные значения не замещались. Анализ выполняли по доступным наблюдениям, регрессионные модели – на полных данных по включенным переменным.

Связь исследуемых показателей с сохранением активности ЭОП после лечения (CAS ≥ 3 балла) оценивали с помощью бинарной логистической регрессии. Индекс MHR рассматривался как основной исследуемый маркер. Его значения логарифмировались и стандартизировались. Отношение шансов (ОШ) характеризовало изменение шансов сохранения активности ЭОП при увеличении соответствующего показателя на одно стандартное отклонение. Основная скорректированная модель включала возраст, пол, исходное значение CAS и применение статинов.

Связь MHR с отсутствием комбинированного ответа оценивалась аналогичной многофакторной моделью. Устойчивость основной ассоциации проверяли с помощью анализа чувствительности с поочередным дополнительным включением индекса массы тела (ИМТ), ЛПВП, статуса курения, длительности ЭОП, предшествующей терапии метилпреднизолоном, его кумулятивной дозы и функционального состояния щитовидной железы. Аналогичным образом оценивали дополнительные воспалительные и метаболические индексы. MHR, NLR, MLR, LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio – лимфоцитарно-моноцитарное соотношение) и SII предварительно логарифмировались, а после предусмотренного преобразования показателя стандартизировались. Анализ дополнительных индексов носил поисковый характер, поэтому коррекция на множественные сравнения не проводилась. Дискриминационная способность MHR оценивалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC). Результаты регрессионного анализа представляли как ОШ с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Анализ выполнен в Stata 19.5.

Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 02-25 от 06.02.2025). Для анализа использовали обезличенные данные медицинской документации.

Результаты

В окончательный анализ включено 110 пациентов с активной ЭОП. Медиана исходного значения CAS составила 4 [3; 5] балла, после завершения терапии – 2 [1; 3] балла; медиана изменения составила 2 [1; 3] балла. Все пациенты получили пульс-терапию метилпреднизолоном в кумулятивных дозах 4500–7500 мг. В зависимости от ответа на лечение пациенты были разделены на две группы: клиническая инактивация,

Таблица 1. Расчет исследуемых воспалительных и метаболических индексов*

Индекс	Формула	Особенности расчета
MHR	Моноциты / ЛПВП	Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$, ЛПВП, ммоль/л
NLR	Нейтрофилы / лимфоциты	$\times 10^9/\text{л}$
MLR	Моноциты / лимфоциты	$\times 10^9/\text{л}$
LMR	Лимфоциты / моноциты	$\times 10^9/\text{л}$
SII	Тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты	Абсолютное число клеток крови
TyG	$\ln [(TG \times \text{глюкоза}) / 2]$	TG и глюкоза переведены в мг/дл
TyG-BMI	$TyG \times \text{ИМТ}$	$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$
AIP	$\text{Log}_{10} (TG / \text{ЛПВП})$	TG и ЛПВП, ммоль/л

* Для расчета TyG концентрации TG и глюкозы переводились из ммоль/л в мг/дл с использованием коэффициентов 88,57 и 18,0 соответственно. Примечание. TG – триглицериды, $\ln$ – натуральный логарифм, Log_{10} – десятичный логарифм.



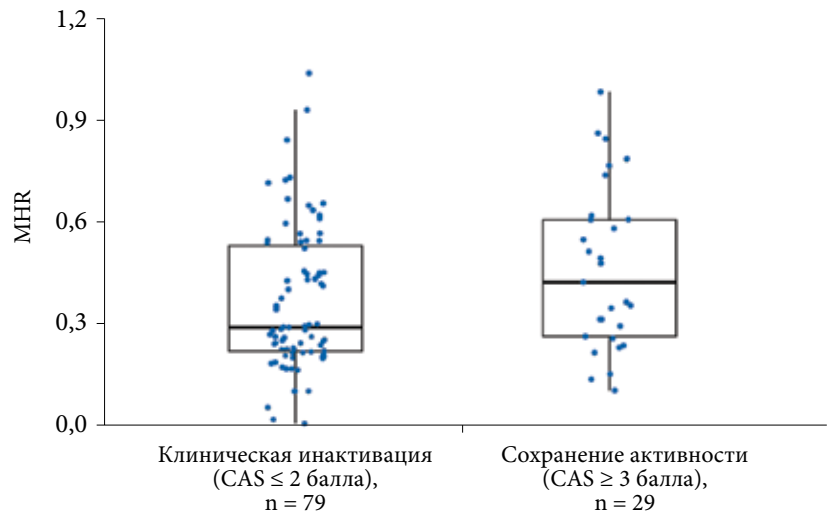
Таблица 2. Исходные характеристики пациентов с разными клиническими исходами*

Показатель	Клиническая инактивация ЭОП после лечения, CAS ≤ 2 балла (n = 81)	Сохранение активности ЭОП после лечения, CAS ≥ 3 балла (n = 29)	p
Возраст, лет	54 [47; 62]	44 [39; 63]	0,068
Женский пол, n (%)	56 (69,1)	21 (72,4)	0,741
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,7; 30,1]	26,8 [23,3; 31,4]	0,973
Курение, n (%)	42 (51,9)	10 (34,5)	0,108
Длительность ЭОП, месяцы	8 [5; 12]	5 [4; 10]	0,075
Исходный уровень CAS, баллы	4 [3; 4]	5 [4; 5]	< 0,001
Терапия статинами, n (%)	43 (53,1)	6 (20,7)	0,003
Предшествующая внутривенная терапия метилпреднизолоном, n (%)	13 (16,0)	2 (6,9)	0,346
Кумулятивная доза метилпреднизолона, мг	7000 [6000; 7500]	6500 [5750; 7500]	0,619
Функциональное состояние щитовидной железы, n (%):			0,604
■ тиреотоксикоз	9 (11,1)	5 (17,2)	
■ гипотиреоз	19 (23,5)	5 (17,2)	
■ эутиреоз	53 (65,4)	19 (65,5)	
АТ-рТТГ, МЕ/л	14,61 [5,42; 25,34]	12,55 [6,18; 30,35]	0,938

* Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили] или n (%). Для непрерывных переменных применялся U-критерий Манна – Уитни, для категориальных – критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера.

которую составил 81 (73,6%) пациент, и сохранение клинической активности ЭОП, в которую вошли 29 (26,4%) пациентов. Комбинированный ответ (CAS ≤ 2 балла и снижение CAS на ≥ 2 балла) отмечен у 65 (59,1%) участников исследования. У пациентов с сохраняющейся активностью ЭОП имела место более высокая активность процесса по CAS (5 [4; 5] против 4 [3; 4] баллов ($p < 0,001$)). Кроме того, они реже получали терапию статинами (6 (20,7%) против 43 (53,1%) ($p = 0,003$)). По остальным исходным клиническим характеристикам статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл. 2).

Исходный индекс MHR был выше у пациентов с сохраняющейся активностью ЭОП по сравнению с достигшими клинической инактивации – 0,422 [0,263; 0,605] против 0,288 [0,219; 0,529] ($p = 0,048$) (рисунок). В отношении других исследуемых индексов статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 3).



Исходные значения MHR у пациентов с разной клинической активностью ЭОП после внутривенной терапии метилпреднизолоном

Таблица 3. Исходные значения воспалительных и метаболических индексов и их связь с активностью ЭОП после лечения*

Индекс	Клиническая инактивация, CAS ≤ 2 балла	Сохранение активности, CAS ≥ 3 балла	p ¹	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p ²
MHR	0,288 [0,219; 0,529]	0,422 [0,263; 0,605]	0,048	2,00 (1,10–3,65)	0,024
NLR	1,97 [1,41; 3,52]	2,39 [1,94; 3,52]	0,143	1,20 (0,73–1,95)	0,476
MLR	0,214 [0,156; 0,293]	0,247 [0,208; 0,310]	0,065	1,51 (0,94–2,43)	0,092
LMR	4,67 [3,41; 6,43]	4,04 [3,23; 4,81]	0,066	0,66 (0,41–1,07)	0,092
SII	469,6 [351,9; 898,5]	707,9 [433,3; 1265,2]	0,079	1,27 (0,77–2,08)	0,350
TyG	8,66 [8,36; 8,99]	8,49 [8,34; 8,82]	0,369	1,23 (0,72–2,08)	0,452
TyG-BMI	234,2 [201,7; 277,8]	221,6 [197,8; 254,2]	0,701	1,13 (0,65–1,98)	0,670
AIP	-0,055 [-0,238; 0,173]	-0,028 [-0,233; 0,138]	0,614	1,34 (0,78–2,33)	0,291

* Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили]. ОШ представлено для увеличения показателя на одно стандартное отклонение после предусмотренного преобразования и стандартизации. Индексы MHR, NLR, MLR, LMR и SII предварительно логарифмировались, индексы TyG, TyG-BMI и AIP стандартизировались без логарифмического преобразования. Число доступных наблюдений в группах клинической инактивации и сохранения активности составляло: MHR – 79 и 29, NLR, MLR, LMR, SII и AIP – 80 и 29, TyG и TyG-BMI – 72 и 25.

Примечание. p¹ – межгрупповое сравнение выполнено с использованием U-критерия Манна – Уитни, p² – для каждого индекса строилась отдельная бинарная логистическая модель с поправкой на возраст, пол, исходное значение CAS и применение статинов.



В скорректированной статистической модели увеличение логарифмически преобразованного и стандартизованного MHR на одно стандартное отклонение было ассоциировано с двукратным увеличением шансов сохранения активности ЭОП (ОШ 2,00 (95% ДИ 1,10–3,65); $p = 0,024$) после учета возраста, пола, исходного значения CAS и применения статинов (см. табл. 3).

Более высокий индекс MHR также был связан с отсутствием комбинированного ответа (ОШ 1,73 (95% ДИ 1,01–2,95); $p = 0,045$). В анализах чувствительности с учетом ИМТ, ЛПНП, статуса курения, длительности ЭОП, предшествующей терапии метилпреднизолоном, его кумулятивной дозы и функционального состояния щитовидной железы основная ассоциация сохранялась (ОШ 1,91–2,12; $p = 0,019$ – $0,042$). Площадь под ROC-кривой для MHR составила 0,625.

Обсуждение

В данном исследовании более высокий исходный индекс MHR был ассоциирован с сохранением клинической активности ЭОП после внутривенной терапии метилпреднизолоном. В скорректированной модели увеличение логарифмически преобразованного и стандартизованного MHR на одно стандартное отклонение сопровождалось двукратным увеличением шансов сохранения активности заболевания (ОШ 2,00 (95% ДИ 1,10–3,65); $p = 0,024$) после учета возраста, пола, исходного значения CAS и применения статинов. Ассоциация сохранялась при использовании комбинированного клинического исхода и анализе чувствительности с дополнительным учетом ИМТ, ЛПНП, статуса курения, длительности ЭОП, предшествующей терапии, кумулятивной дозы метилпреднизолона и функционального состояния щитовидной железы.

Полученные результаты согласуются с данными R. Le Moli и соавт., которые в 2025 г. установили независимую связь исходных значений MHR и ЛПНП с ответом на парентеральную терапию глюкокортикостероидами у пациентов с активной ЭОП [6]. Настоящее исследование воспроизводит данную ассоциацию в другой когорте и дополнительно поддерживает потенциальную прогностическую значимость MHR. Вместе с тем прямое сопоставление абсолютных значений и предложенных порогов MHR между исследованиями ограничено различиями в единицах измерения ЛПВП, характеристиках пациентов, критериях ответа и режимах терапии.

Значение MHR как маркера текущей активности ЭОП следует разграничивать с его возможной прогностической ролью в отношении ответа на лечение. Ранее более высокие значения MHR были связаны с активностью и другими характеристиками ЭОП. В частности, X.-H. Sun и соавт. показали его ассоциацию с активностью заболевания [10], а S. Ozturk и E.M. Baloglu Akyol – высокую дискриминационную способность при сравнении пациентов с болезнью Грейвса, страдающих и не страдающих

ЭОП [9]. Однако связь с текущей активностью не означает способности прогнозировать ответ на лечение. В настоящем исследовании MHR оценивалось до начала курса метилпреднизолона, а клинический исход – по его завершении, что позволяет рассматривать выявленную ассоциацию в контексте терапевтического ответа.

Полученная ассоциация согласуется с данными о связи липидного обмена с ЭОП. Более высокие уровни общего холестерина и ЛПНП ранее были ассоциированы с наличием ЭОП [3, 11], а повышенный исходный уровень ЛПНП – с менее благоприятным ответом на внутривенную терапию метилпреднизолоном [4–6].

Моноциты и макрофаги участвуют в поддержании воспаления и взаимодействуют с орбитальными фибробластами [12], тогда как ЛПВП связаны с противовоспалительными и антиоксидантными эффектами [13]. Поэтому более высокий индекс MHR может свидетельствовать о наличии воспалительно-метаболического фенотипа ЭОП. Вместе с тем данная интерпретация остается гипотетической: MHR не является специфическим маркером патогенеза ЭОП и может зависеть от метаболического статуса, курения, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственной терапии. Настоящие данные не позволяют сделать вывод о причинной связи между повышенным MHR и сниженной чувствительностью к глюкокортикостероидам.

Группа с клинической инактивацией ЭОП чаще получала терапию статинами, в связи с чем данный фактор учитывался в основной многофакторной модели. В исследовании STAGO добавление аторвастатина к внутривенному введению глюкокортикостероидов у пациентов с активной ЭОП и гиперхолестеринемией сопровождалось более высокой частотой клинического ответа [14]. Согласно экспериментальным данным, статины способны подавлять адипогенную дифференцировку орбитальных фибробластов [15]. Таким образом, терапия статинами представляет собой важный потенциальный вмешивающийся фактор.

В отличие от индекса MHR другие воспалительные индексы не были независимо ассоциированы с исходом терапии. Это не противоречит данным об их связи с наличием и активностью ЭОП [7–9]. Например, для индекса NLR описаны ассоциации со значениями CAS и отдельными клиническими и инструментальными характеристиками заболевания [7, 8]. Показательно, что в исследовании G.J. Hötte и соавт. уровень растворимого рецептора интерлейкина 2 был связан с активностью ЭОП, но не с ответом на внутривенный метилпреднизолон, тогда как для антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) ассоциация с терапевтическим исходом сохранялась [16]. Таким образом, способность маркера отражать текущую воспалительную активность не обязательно означает его прогностическую значимость в отношении ответа на лечение.



Метаболические индексы – индекс триглицериды – глюкоза (Triglyceride-Glucose, TyG), индекс триглицериды – глюкоза с учетом индекса массы тела (Triglyceride-Glucose-Body Mass Index, TyG-BMI) и атерогенный индекс плазмы (Atherogenic Index of Plasma, AIP) – также не были связаны с исходом терапии. Несмотря на данные об ассоциации отдельных компонентов липидного профиля с наличием и активностью ЭОП [3, 11], значение интегральных индексов инсулинорезистентности и атерогенности для прогнозирования ответа на внутривенный метилпреднизолон остается недостаточно изученным. В то же время полученные отрицательные результаты не исключают возможной роли метаболических нарушений в течении заболевания.

MHR следует рассматривать в контексте других потенциальных маркеров ответа на внутривенный метилпреднизолон. В качестве таковых изучаются исходные значения CAS, возраст, АТ-рТТГ, молекулярные маркеры и инструментальные параметры визуализации орбит. G.J. Hötte и соавт. показали независимую связь АТ-рТТГ с ответом на терапию при AUC около 0,69 [16], а N. Baczewska и соавт. – ассоциацию более высокого исходного CAS и старшего возраста с менее благоприятным исходом [17]. В других исследованиях оценивалась прогностическая информативность сочетания лабораторных показателей с параметрами магнитно-резонансной томографии орбит [18] и отдельных циркулирующих микроРНК [19]. Эти данные подчеркивают многофакторный характер ответа на терапию и ограниченность использования одного лабораторного маркера для индивидуального прогнозирования.

Несмотря на независимую ассоциацию MHR с сохранением активности ЭОП, его самостоятельная дискриминационная способность оказалась умеренной (AUC – 0,625). Это указывает на ограниченную пригодность MHR как изолированного прогностического теста и поддерживает его дальнейшее изучение в составе комплексных моделей оценки, включающих клинические, иммунологические и инструментальные параметры.

К сильным сторонам исследования следует отнести оценку лабораторных показателей до начала курса метилпреднизолона, включение пациентов с активной ЭОП, единообразное определение основного исхода и сопоставление индекса MHR с другими доступными воспалительными и метаболическими индексами. Ассоциация MHR с клиническим исходом сохранялась после многофакторной корректировки и анализа чувствительности с учетом ряда потенциальных смешивающих факторов.

Среди ограничений исследования следует отметить ретроспективный одноцентровый дизайн и вариативность схем терапии. Основным исход оценивался по CAS, которая ограниченно отражает активность заболевания и не отражает изменение других компонентов тяжести ЭОП, включая экзофтальм, диплопию и нарушение глазодвигательных функций [20]. Кроме того, дополнительные маркеры анализировались без коррекции на множественные сравнения. Отсутствие внешней валидации и различия в методике расчета MHR ограничивают возможность использования единых пороговых значений.

Заключение

Более высокие исходные значения MHR независимо ассоциированы с сохранением клинической активности ЭОП после внутривенной терапии метилпреднизолоном. Среди исследованных воспалительных и метаболических индексов только индекс MHR сохранял статистически значимую связь с основным исходом после многофакторной корректировки. Умеренная дискриминационная способность показателя ограничивает его применение как самостоятельного инструмента прогнозирования ответа на лечение. Необходимы дальнейшие проспективные исследования и валидация полученных результатов. 🌐

Финансирование. Исследование выполнено без внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur. J. Endocrinol. 2021; 185 (4): G43–G67.
2. Burch H.B., Perros P., Bednarczuk T., et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. Thyroid. 2022; 32 (12): 1439–1470.
3. Sabini E., Mazzi B., Profilo M.A., et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: results of a cross-sectional study. Thyroid. 2018; 28 (3): 386–394.
4. Naselli A., Moretti D., Regalbuto C., et al. Evidence that baseline levels of low-density lipoproteins cholesterol affect the clinical response of Graves' ophthalmopathy to parenteral corticosteroids. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 609895.
5. Le Moli R., Naselli A., Costanzo G., et al. Determinants of clinical outcome in patients with moderate/severe Graves' orbitopathy undergoing treatment with parenteral glucocorticoids: a retrospective study. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2024; 15: 1401155.
6. Le Moli R., Naselli A., Piticchio T., et al. The monocyte/HDLc ratio and LDLc are two independent predictors of the response of Graves' ophthalmopathy patients to parenteral glucocorticoids. Endocrine. 2025; 88 (2): 545–552.



7. Szydelko J., Litwińczuk M., Szydelko M., Matyjaszek-Matuszek B. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in relation to clinical parameters and smoking status in patients with Graves' orbitopathy – novel insight into old tests. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (10): 3111.
8. Zhang X., Han C., Wang H., et al. The correlation of the neutrophil-lymphocyte ratio to clinical and imaging parameters in patients with thyroid eye disease. *Endocr. Connect.* 2022; 11 (11): e220260.
9. Ozturk S., Baloglu Akyol E.M. Inflammatory signatures of Graves' orbitopathy: linking thyroid autoimmunity, disease activity, and novel hematological biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2026; 16 (13): 2132.
10. Sun X.-H., Zhang X.-W., Han C., et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a predictor of the activity of thyroid-associated ophthalmopathy. *Int. J. Ophthalmol.* 2024; 17 (12): 2276–2281.
11. Lanzolla G., Sabini E., Profilo M.A., et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. *J. Endocrinol. Invest.* 2018; 41 (12): 1417–1423.
12. Görtz G.-E., Philipp S., Bruderek K., et al. Macrophage-orbital fibroblast interaction and hypoxia promote inflammation and adipogenesis in Graves' orbitopathy. *Endocrinology*. 2022; 164 (2): bqac203.
13. Murphy A.J., Westertep M., Yvan-Charvet L., Tall A.R. Anti-atherogenic mechanisms of high density lipoprotein: effects on myeloid cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1821 (3): 513–521.
14. Lanzolla G., Sabini E., Leo M., et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 733–742.
15. Shahida B., Sahlstrand Johnson P., Jain R., et al. Simvastatin downregulates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy patients. *Endocr. Connect.* 2019; 8 (9): 1230–1239.
16. Hötte G.J., Kolijn P.M., de Bie M., et al. Thyroid stimulating immunoglobulin concentration is associated with disease activity and predicts response to treatment with intravenous methylprednisolone in patients with Graves' orbitopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1340415.
17. Baczewska N., Alexopoulou O., Constantinescu S.M., et al. Factors associated with response to intravenous glucocorticoids in active moderate-to-severe thyroid eye disease. *Thyroid*. 2025; 35 (4): 424–432.
18. Zhang H., Hu H., Wang Y., et al. Predicting glucocorticoid effectiveness in thyroid eye disease: combined value from serological lipid metabolism and an orbital MRI parameter. *Eur. Thyroid. J.* 2024; 13 (1): e230109.
19. Manso J., Censi S., Clausi C., et al. Circulating miR-146a predicts glucocorticoid response in thyroid eye disease. *Eur. Thyroid J.* 2023; 12 (5): e230083.
20. Bartalena L., Wiersinga W.M. Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2020; 9 (Suppl. 1): 3–16.

Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Other Inflammatory and Metabolic Indices in the Assessment of Response to Intravenous Methylprednisolone in Active Thyroid Eye Disease

M.V. Khachaturov¹, N.S. Martirosyan, PhD, Assoc. Prof.¹, Z.I. Gabieva¹, R.A. Mitaeva¹, A.V. Tretyakova¹, E.A. Elmurzaeva¹, K.I. Valeeva¹, E.S. Samburova², N.A. Petunina, Corresponding member of the RAS, PhD, Prof.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² L.A. Vorobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow

Contact person: Mikhail V. Khachaturov, khachaturov.michael@gmail.com

Response to systemic glucocorticoid therapy in active thyroid eye disease (TED) is variable, highlighting the need for accessible markers of treatment outcome. Of particular interest may be the ratio of the absolute number of monocytes to high-density lipoprotein cholesterol (MHR) as an integral lipid-inflammatory indicator.

Objective – to evaluate the association of baseline MHR and other inflammatory and metabolic indices with persistent TED activity after glucocorticoid therapy.

Material and methods. This retrospective single-center cohort study included patients with active TED treated with intravenous methylprednisolone and with Clinical Activity Score (CAS) assessments before and after treatment. Persistent TED activity was defined as CAS ≥ 3 point after therapy. Associations of baseline MHR and other indices with the outcome were assessed using logistic regression adjusted for age, sex, baseline CAS, and statin use.

Results. Among 110 patients, clinical inactivation (CAS ≤ 2 point) was achieved in 81 (73.6%), whereas activity persisted in 29 (26.4%). Baseline MHR was higher in patients with persistent activity – 0.422 [0.263; 0.605] vs 0.288 [0.219; 0.529] ($p = 0.048$). In multivariable analysis, a one-standard-deviation increase in log-transformed MHR was independently associated with higher odds of persistent activity (odds ratio 2.00 (95% CI 1.10–3.65); $p = 0.024$). No significant associations were found for the other indices.

Conclusion. Higher baseline MHR was independently associated with persistent TED activity after intravenous methylprednisolone and may represent a potential adjunctive marker of unfavorable treatment response.

Keywords: thyroid eye disease, Graves' disease, methylprednisolone, glucocorticosteroids, monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, inflammatory biomarkers