

DOI: 10.34921/amj.2022.1.012

Rəhimova R.R.

**AUTOİMMUN TIROIDİTİ OLAN XƏSTƏLƏRİN QAN SERUMUNDA
NEYRONSPESİFİK ENOLAZANIN SƏVİYYƏSİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı*

Xülasə. Məqalədə autoimmun tireoiditi (AİT) olan xəstələrin qan serumunda neyronspeşifik enolazanın səviyyəsinin müqayisəli tədqiqinin nəticələri təqdim edilmişdir. Yaşı 18-dən 64-ə qədər olan autoimmun tiroiditli 170 xəstənin (64 kişi və 106 qadın) venoz qan nümunələri tədqiq edilmişdir. Kontrol qrupuna yaşı 20-dən 65-ə qədər olan, tiroid patologiyası və digər autoimmun xəstəlikləri olmayan 26 kişi, 39 qadının (cəmi 65 nəfər) müayinəsinin nəticələri daxil edilmişdir. Hipotireozlu xəstələr iki qrupa ayrılmışdır: 1-ci qrup – subklinik hipotiroz olan AİT-li xəstələr – 96 nəfər; 2-ci qrup – hipotireozun manifest forması olan AİT-li xəstələr – 74 nəfər. Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, AİT olan xəstələrdə nevroloji şikayətlərin, həmçinin xəstəliyin müddətinin və klinik təzahürlərinin artması ilə paralel olaraq, neyronspeşifik enolazanın aktivliyi də artır.

Açar sözlər: autoimmun tireoidit, neyronspeşifik enolaza, neyrodegenerasiya

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, нейроспецифическая эналаза, нейродегенерация

Key words: autoimmune thyroiditis, neurospecific enolase, neurodegenerative processes

Рагимова Р.Р.

**ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ***Кафедра биохимии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку*

В статье приведены результаты сравнительного исследования уровня нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Была исследована венозная кровь 170 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом: 64 мужчин и 106 женщин, в возрасте от 18 до 64 лет. Контрольную группу составили 65 человек без патологий щитовидной железы и других аутоиммунных заболеваний в возрасте от 20 до 65 лет, из которых – 26 мужчин и 39 – женщин. Все пациенты с гипотиреозом были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с субклинической формой АИТ в состоянии гипотиреоза – 96 человек и 2-я группа – пациенты с АИТ с манифестной формой гипотиреоза – 74 человек. Результаты исследования показали, что для АИТ характерно значительное увеличение концентраций НСЕ при повышении выраженности неврологических жалоб у больных, а также при увеличении длительности заболевания и усилении его клинических проявлений.

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях нередко наблюдаются признаки поражения центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Весьма распространенным заболеванием является тиреоидит Хашимото (ТХ) – разновидность аутоиммунного тиреоидита (АИТ), для которого характерным является поражение щитовидной железы (ЩЖ) [1].

Установлено, что тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на

развитие и функционирование ЦНС. В связи с этим у пациентов АИТ нередко отмечается снижение когнитивных функций, признаки поражения ПНС, в частности, дистальные парестезии, дизестезии, полинейропатии. Особенности неврологических осложнений у этой категории больных нередко являются скудность клинических проявлений, отсутствие специфических жалоб, либо их выявление на поздних стадиях патологического процесса [2].

Показано, что у пациентов с ТХ поражения ЦНС могут проявляться дегенерацией мозжечка и энцефалопатией Хашимото, клиническими проявлениями которых являются судорожные эпизоды, психотические проявления, нарушения мозгового кровообращения, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости [2,3].

В последние годы возрастает интерес исследователей к изучению роли нейроспецифических белков – сывороточных маркеров повреждения клеток нервной системы, которые, предлагают использовать, в частности, с целью количественной оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера [4,5,6]. В результате гибели нейронов при различных поражениях нервной системы в крови обнаруживаются нейронспецифические энзимы и их изоферменты. Ряд авторов полагают, что определение уровня данных веществ в сыворотке крови позволяет объективно судить о глубине и интенсивности поражения нервной системы [5]. В качестве важнейшего маркера в этом аспекте предложено использовать уровень фермента нейроспецифической енолазы (NSE), высокие концентрации и уровни активности которой обнаружены в нейронах [7].

С учетом вышеизложенного представляется целесообразным в качестве метода оценки выраженности аутоиммунного поражения нервной системы и неврологических нарушений у пациентов с АИТ определение уровня NSE, поскольку гипотиреоидные неврологические расстройства достаточно часто встречаются у больных с эндокринопатиями и по распространенности уступают только сахарному диабету [8]. Известно, что разрушение нейронов при различных вариантах нейродегенерации приводит к выходу в кровь нейронспецифических энзимов и их изоферментов [7]. Определение уровня данных веществ в сыворотке крови позволит объективно судить о глубине и интенсивности поражения нервной системы у больных с аутоиммунным поражением ЦЖ.

Признанная в настоящее время многими авторами мультифакторного патогенеза АИТ демонстрирует необходимость наличия актуального алгоритма диагностики изменений гомеостаза организма, в том числе

оценки уровней маркеров нейродегенерации в периферической крови больных. Однако данные об уровнях NSE при различных формах заболевания в доступной литературе единичны, что свидетельствует об актуальности исследования концентрации данного фермента и его взаимосвязи с выраженностью жалоб, особенностями анамнеза и клиническими проявлениями аутоиммунных заболеваний ЦЖ.

Материал и методы исследования. В 2014-2020 гг. было проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого проводилось комплексное обследование 170 больных с аутоиммунным тиреоидитом, 64 мужчин и 106 женщин, в возрасте от 18 до 64 лет. Контрольную группу составили 65 человек без заболеваний щитовидной железы, в том числе АИТ и других аутоиммунных заболеваний в возрасте от 20 до 65 лет, из которых 26 мужчин и 39 женщин.

Диагноз АИТ устанавливали на основании данных анамнеза, тиреоидного статуса, результатов ультразвукового исследования ЦЖ, положительных антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Пациенты были включены в 2 группы: группа 1 – 74 пациента с манифестной формой болезни; группа 2 – 96 пациентов с субклинической формой заболевания.

Диагноз манифестной формы АИТ был выставлен на основании клинической картины болезни, то есть жалоб пациента (на зябкость – перманентное ощущение холода, нарушения цвета кожи, микседематозные отеки – круги под глазами, одышку, снижение слуха, изменение голоса, сонливость, заторможенность мышления и речи, снижение выраженности эмоциональных реакций, боли за грудиной и в области сердца, запоры, диарею, потерю чувствительности конечностей, истончение и выпадение волос, нарушение или прекращение менструаций), данных клинического обследования (наличие ожирения, снижение температуры тела, снижение частоты сердечных сокращений, увеличение размеров сердца и печени) и лабораторных показателей [повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижение концентраций гормонов T_3 и T_4 , а также увеличенные титры антител к ТТГ – АТТГ, АТРО в периферической крови].

Диагноз субклинической формы АИТ ставили на основании повышения уровня ТТГ и нормальных показателей гормонов T_3 и T_4 . Клиническая картина при данной форме болезни стертая.

У пациентов всех групп определяли концентрацию NSE в плазме крови методом твердофазного ИФА с использованием наборов фирмы «FULIREBIO, Diagnostics, Inc» (Германия).

Проводили изучение уровня NSE в зависимости от клинической формы заболевания и от длительности проявлений болезни у пациентов, включенных в исследование.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью пакета программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10. Для представления

количественных параметров рассчитывали медианы, верхний и нижний квартиль. Межгрупповые сравнения по количественным показателям проводили с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни с учетом отличия распределения анализируемых показателей от нормального. Различия считались статистически значимыми при недостижении «р» порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка уровня нейроспецифической енолазы в плазме крови пациентов с аутоиммунным тиреоидитом показала, что медиана этого показателя составила 16,0 (13,5; 20,0) нг/мл, эта величина была статистически значимо выше ($p<0,05$) соответствующего уровня в контрольной группе – 5,0 (4,3; 6,0) нг/мл.

Исследование концентрации NSE у больных с различными клиническими формами АИТ свидетельствовало о том, что в группе пациентов с субклинической формой заболевания уровень данного показателя составил 10,5 (7,8; 12,5) нг/мл. В то же время, у больных с манифестной формой АИТ величина данного параметра была статистически значимо выше ($p<0,05$) – 25,0 (23,0; 26,0) нг/мл.

Изучение зависимости уровня исследуемого показателя от выраженности жалоб показало, что у пациентов с АИТ без неврологических жалоб концентрация NSE составила 9,5 (7,5; 11,0) нг/мл, в то время как у больных с умеренными жалобами величина этого показателя была статистически значи-

мо выше ($p<0,05$) – 16,0 (14,2; 21,0) нг/мл (табл. 1).

У пациентов с АИТ при наличии выраженных неврологических жалоб уровень фермента в плазме крови был максимальным в сравниваемых группах и составил 25,0 (24,0; 28,0) нг/мл. Значение этого показателя было статистически значимо выше ($p<0,05$) соответствующих уровней в других группах больных.

При оценке этого показателя у больных с субклинической формой заболевания было установлено, что у пациентов с умеренными неврологическими проявлениями его значение составило 14,6 (12,5; 15,5) нг/мл и было достоверно выше ($p<0,05$) такового в группе больных с отсутствием жалоб. В группе пациентов с манифестной формой болезни величина данного показателя при умеренных и выраженных неврологических жалобах составила соответственно 21,0 (16,0; 23,0) и 25,0 (19,0; 28,0) нг/мл, выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,072$).

Анализ зависимости концентраций NSE от срока развития и диагностики заболевания показал, что у пациентов с длительностью АИТ до 5 лет уровень фермента в плазме крови составил 10,5 (8,5; 12,5) нг/мл, в то время как у больных с длительностью заболевания свыше 5 лет величина этого показателя была статистически значимо выше ($p<0,05$) – 25,0 (19,0; 28,5) нг/мл (табл. 2).

Таблица 1. Уровень нейроспецифической енолазы в плазме крови пациентов АИТ в зависимости от наличия неврологических жалоб, нг/мл, Me (Q25; Q75)

Показатель	Отсутствие неврологических жалоб	Умеренные неврологические жалобы	Выраженные неврологические жалобы
Вся выборка	9,5 (7,5; 11,0) (n=76)	16,0 (14,2; 21,0)* (n = 43)	25,0 (24,0; 28,0)*# (n = 51)
Пациенты с субклинической формой АИТ	9,5 (7,5; 11,0) (n=76)	14,6 (12,5; 15,5)* (n = 20)	-
Пациенты с манифестной формой АИТ	-	21,0 (16,0; 23,0) (n = 23)	25,0 (19,0; 28,0) (n = 51)

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p<0,05$) при сравнении с соответствующими показателями группы без неврологических жалоб; # – различия статистически значимы (при $p<0,05$) при сравнении с соответствующими показателями группы пациентов с умеренными неврологическими жалобами

Таблица 2. Уровень нейроспецифической енолазы в плазме крови пациентов с АИТ в зависимости от длительности заболевания, нг/мл, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Длительность заболевания до 5 лет	Длительность заболевания свыше 5 лет
Вся выборка	10,5 (8,5; 12,5) (n=106)	25,0 (19,0; 28,5)* (n = 64)
Пациенты с субклинической формой АИТ	9,9 (7,8; 11,5) (n=89)	15,3 (12,6; 16,0)* (n = 7)
Пациенты с манифестной формой АИТ	21,0 (16,0; 23,0) (n=17)	25,0 (20,0; 28,0) (n = 57)

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими показателями в группе пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет

Оценка данного параметра у больных с субклинической формой заболевания показала, при длительности болезни до 5 лет его медиана составила 9,9 (7,8; 11,5) нг/мл и была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем уровень NSE у пациентов с большей длительностью АИТ – 15,3 (12,6; 16,0) нг/мл. В группе пациентов с манифестной формой заболевания при длительности АИТ менее и более 5 лет величина данного показателя составила соответственно 21,0 (16,0; 23,0) и 25,0 (20,0; 28,0) нг/мл, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,064$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что для АИТ характерно значительное увеличение концентраций NSE при повышении выраженности неврологических жалоб у больных, а также при увеличении длительности заболевания и усилении его клинических проявлений.

Нейронспецифическая енолаза была исследована при различных патологиях нервной системы, однако сообщения об уровнях фермента у больных АИТ практически отсутствуют. Выполнены отдельные работы по анализу уровня фермента пациентов с АИТ и тиреотоксикозом, подтвердившие ценность данного показателя при различных эндокринопатиях. В связи с наличием симптомов поражения нервной системы у пациентов с ТХ, а также на основании данных о взаимосвязи патологии нервной системы и иммунологическими нарушениями некоторыми авторами было предложено оценивать уровень NSE у данной категории больных [9,10].

Результаты проведенного нами исследования показали, что для АИТ характерно значительное увеличение концентраций NSE при усилении выраженности неврологических жалоб у больных, а также при увеличении длительности заболевания и усилении его клинических проявлений. Полученные нами данные согласуются с результатами, представленными в работах других авторов.

Например, в работе Кузнецовой Е.Б. и др. (2016) было продемонстрировано, что характерными для первичного гипотиреоза являются признаки смешанной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии. При этом NSE, по мнению авторов, может быть предложена в качестве маркера прогнозирования и раннего выявления неврологических осложнений АИТ. Показано, что уровень фермента зависит от пола, возраста, длительности заболевания, наличия или отсутствия неврологических жалоб. Оценка концентрации NSE показала ее ценность при первичном гипотиреозе: достоверное увеличение активности показателя, зависимость его величина от длительности заболевания и наличия клинических проявлений [10].

Полученные нами и другими авторами данные, возможно, указывают на участие ЦНС и ПНС в патогенезе АИТ. Есть мнение, что дисрегуляция ЦНС «подстегивает» аутоиммунный процесс деструкции ЩЖ, который в свою очередь сопровождается различными нарушениями микроциркуляции, вплоть до микротромбозов и микрогеморрагий [10].

Таким образом, к настоящему времени

накапливается все больше материала о роли различных биологически активных веществ (БАВ) в проявлениях АИТ. Эти БАВ, участвуя в нарушениях регуляции, способствуют формированию патогенетических сигнальных каскадов и могут выступать одновременно в качестве различного рода маркеров и факторов прогноза АИТ. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении патогенеза болезни, до настоящего времени механизмы нарушений в ЦНС и ПНС у данной категории больных остаются не до конца выясненными. Даль-

нейшие исследования, направленные на изучение механизмов аутоиммунной реакции в ткани ЩЖ и нервной системе, в том числе оценка маркеров нейродегенерации, поиск взаимосвязей уровней этих биологически активных веществ с показателями функционирования иммунной системы, позволила бы выявить молекулы, которые могут рассматриваться в качестве мишеней лечебных воздействий, направленных на блокировку аутоиммунного поражения органов и тканей эндокринной и нервной систем.

REFERENCES

1. Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 33 (6). – e. 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
2. Kutluk M.G., Haznedar P., Bektas O., Kadem N., Tuncer G.O., Albayrak P. et al. Hashimoto's encephalopathy in children: different manifestations of five cases // *Acta. Neurol. Belg.* – 2019. – Vol. 119 (4). – P. 595-599. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01191-7>
3. Yoneda M. Hashimoto's Encephalopathy and Autoantibodies // *Brain Nerve.* – 2018. 70(4):305-314. doi: 10.11477/mf.1416201004.
4. Xu C.M., Luo Y.L., Li S., Li Z.X., Liu J., Zhang G.X. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol.39(11):BSR20192732. <https://doi.org/10.1042/bsr20192732>
5. Lu Y., Qin J., Xiang Y., Sun R., Feng Y., Zhang H. et al. Experimental evidence for alpha enolase as one potential autoantigen in the pathogenesis of both autoimmune thyroiditis and its related encephalopathy // *Int. Immunopharmacol.* – 2020.;85:106563. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106563>
6. Matsunaga A., Ikawa M., Kawamura Y., Kishitani T., Yamamura O., Hamano T. et al. Serial brain MRI changes related to autoimmune pathophysiology in Hashimoto encephalopathy with anti-NAE antibodies: A case-series study // *J. Neurol. Sci.* – 2019;15;406:116453. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116453>
7. Kishitani T., Matsunaga A., Ikawa M., Hayashi K., Yamamura O., Hamano T. et al. Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of alpha-enolase antibodies: A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol.96(10):e6181. doi: 10.1097/MD.00000000000006181.
8. Məmmədova N.Ə., Öztürk Ceyhan B.O., Kartal Baykan E.H. Haşimoto tireoiditi olan şəxslərdə autoimmun prosesin inkişafının FCGR2C ailəsi molekulaları ilə əlaqəsi //–*Azərbaycan Tibb Jurnalı*, –2018. – №1, –s.38-43 [Mammadova N.A., Ozturk Ceyhan B.O., Kartal Baykan E.H. FCGR2C family moleculars and development of autoimmune process in hashimoto thyroiditis // *Azerbaijan Medical Journal*, – 2018. –№1, –s.38-43]
9. Rabinowicz A.L., Correale J., Boutros R.B., Couldwell W.T., Henderson C.W., DeGiorgio C.M. Neuron specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring // *Epilepsia.* – 1996. – Vol.37. – P.122-125.
10. Кузнецова Е.Б., Герасимов С. В., Шоломов И.И. Нейронспецифическая энлаза как маркер поражения нервной системы при первичном гипотиреозе // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2016. – № 12 (2). – С.264–267. [Kuznetsova E.B., Gerasimov S.V., Sholomov I.I. Neuron specific enolase as a marker of the nervous system damage in primary hypothyroidism// *Saratovskiy nauchno-meditinskiy zhurnal.* – 2016. – № 12 (2). – С.264–267.]

Rahimova R.R.

DETERMINATION OF NEURODEGENERATIVE MARKERS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The aim of the study was to study the level neurospecific enolase (NSE) in blood serum in patients with autoimmune thyroiditis. We examined the venous blood of 170 patients with autoimmune thyroiditis (AIT), 64 men and 106 women, aged 18 to 64 years. The control group consisted of 65 people

without thyroid pathologies and other autoimmune diseases at the age from 20 to 65 years, of which 26 were men and 39 were women. All patients with hypothyroidism were divided into two groups: group 1 - patients with subclinical form of AIT in a state of hypothyroidism - 96 people and group 2 - patients with AIT with overt form of hypothyroidism - 74 people. The results of the study showed that AIT is characterized by a significant increase in NSE concentrations with an increase in the severity of neurological complaints in patients, as well as with an increase in the duration of the disease and an increase in its clinical manifestations.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Rəhimova Rəna - Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasının assistenti

E-mail: r.rahimova10@yahoo.com