

## Оригинальные исследования

**Роль нейронспецифической енолазы в течении эндокринной офтальмопатии и формировании оптической нейропатии**

*Харинцев В.В.<sup>1</sup>, Серкин Д.М.<sup>1</sup>, Серебрякова О.В.<sup>1,2</sup>,  
Харинцева С.В.<sup>1</sup>, Янченко О.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита

<sup>2</sup> ГУЗ “Клинический медицинский центр”, Чита

**Цель.** Целью настоящей работы явилось изучение роли нейронспецифической енолазы (NSE) в течении эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и формировании оптической нейропатии.

**Материал и методы.** Было обследовано 42 больных ЭОП в возрасте 41 [30; 47] лет. Мужчин было 9 (21%). Контрольная группа представлена 15 здоровыми лицами, сопоставимыми по полу и возрасту. Объектом исследования служили сыворотка крови и слезная жидкость. Измерение уровня NSE проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами CanAgNSEEJA. У всех лиц, включенных в исследование, были выполнены оптическая когерентная томография, офтальмоскопия, периметрия. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.1.

**Результаты.** Обнаружено увеличение концентрации NSE в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ЭОП по сравнению с группой здоровых лиц. Следует отметить, что нарастание концентрации исследованного маркера было связано со степенью тяжести заболевания – более тяжелые случаи сопровождались большей концентрацией NSE. При тяжелой степени ЭОП, угрожающей потерей зрения, обнаружено наибольшее содержание NSE как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости.

**Выводы.** Обнаружено увеличение концентрации NSE у пациентов с ЭОП в крови и в большей степени в слезной жидкости, в зависимости от степени тяжести ЭОП. Данные исследования позволяют расценивать NSE как ранний маркер повреждения нейрональной ткани при ЭОП, до появления типичных клинико-инструментальных признаков оптической нейропатии.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, нейронспецифическая енолаза, оптическая нейропатия.

**The role of neuron specific enolase for endocrine ophthalmopathy and the formation of optic neuropathy**

*Charinzev V.V.<sup>1</sup>, Serkin D.M.<sup>1</sup>, Serebryakova O.V.<sup>1,2</sup>,  
Charinzeva S.V.<sup>1</sup>, Yanchenko O.M.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Medical Center, Chita, Russian Federation

**Aim.** The aim of this work was to study the role of the neuron specific enolase during the endocrine ophthalmopathy and the formation of optic neuropathy.

**Materials and methods.** The study 42 patients with EOC at the age of 41 (30; 47) years. It was 9 males (21%). The control group consisted of 15 healthy individuals matched by sex and age. The object of the study of blood serum and tear fluid. Measurement of NSE level was measured by ELISA CanAgNSEEJA. All persons included in the study was performed optical coherence tomography (OCT), ophthalmoscopes, perimetry. Statistical analysis of the data using the program Statistics 6.1.

**Results.** An increase in the concentration of NSE in serum and lachrymal fluid of patients with endocrine ophthalmopathy, compared to healthy subjects. It should be noted that the increase in concentration of the test marker was associated with disease severity – more severe cases, accompanied by a large concentration of NSE. In severe IC-threatening loss of the highest concentration of NSE detected in blood serum and in the tear fluid.

**Conclusion.** An increase in the concentration of NSE in patients with IC in the blood to a greater extent in the tear fluid, depending on the severity of the IC. These studies allow the NSE to regard as an early marker of neuronal tissue damage GO, before the typical clinical and instrumental signs of optic neuropathy.

**Key words:** thyroid eye disease, endocrine ophthalmopathy, Graves' ophthalmopathy, neuron specific enolase, optical neuropathy.

## Актуальность

По современным представлениям, эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это аутоиммунное заболевание всех структур орбиты, тесно ассоциированное с аутоиммунной патологией щитовидной железы (диффузным токсическим зобом и в меньшей мере аутоиммунным тиреоидитом) [1–5]. Описана манифестация ЭОП до дебюта аутоиммунной патологии щитовидной железы [1–3]. Заболеваемость ЭОП, по разным данным, составляет от 0,02 до 0,8–1,2% [1–3, 6]. В структуре ЭОП преобладают легкие формы заболевания, угрожающие потерей зрения тяжелые формы ЭОП встречаются не чаще 5% случаев [1, 3]. Одним из грозных осложнений ЭОП, угрожающим потерей зрения, является оптическая нейропатия, которая развивается в результате комплексного (механического и иммунного) повреждения оптического нерва [1–3].

В последнее время расширяются представления о патогенезе ЭОП и вкладе в развитие и течение заболевания различных факторов: PPAR $\gamma$  и их полиморфизмов, белков теплового шока, цитокинов и ростовых факторов [1, 3, 4, 7–11].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) является надежным критерием нейрональной деструкции [12, 13]. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, определение NSE в биологических жидкостях предоставляет ценную информацию о степени выраженности повреждения нейронов и нарушения проницаемости нейрогематического барьера [13–15]. Уровни NSE низки у здоровых людей и пациентов с легким течением нейродегенеративных и нейродегенеративных заболеваний, повышение концентрации NSE описано при нейробластомах, травмах головного и спинного мозга, инсультах, менингитах, тяжелой общей холодовой травме, диабете, в настоящее время NSE является надежным критерием нейрональной деструкции [12, 13, 16]. Вероятно, важным моментом в развитии оптической нейропатии при ЭОП является нарушение гематофтальмического барьера, что приводит к изменению состава слезной жидкости.

## Цель

Целью настоящей работы явилось изучение роли NSE в течении ЭОП и формировании оптической нейропатии.

## Материал и методы

Было обследовано 42 больных ЭОП в возрасте 41 [30; 47] лет. Мужчин было 9 (21%). Контрольная группа представлена 15 здоровыми лицами, сопоставимыми по полу и возрасту. Данное исследование

одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, протокол №57 от 13.11.2013, у всех лиц, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

### Критерии включения в исследование

Пациенты с ЭОП в любую фазу заболевания и любой степени тяжести, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний щитовидной железы, в возрасте 18–50 лет. Диагноз ЭОП выставлялся на основании клинической картины, подтверждался при проведении компьютерной томографии орбит (утолщение и/или увеличение рентгеновской плотности глазодвигательных мышц, изменение плотности ретробульбарной клетчатки, уменьшение расстояния между межскуловой линией и задним полюсом глазного яблока) и был подтвержден осмотром офтальмолога [3–5, 17]. Степень тяжести заболевания определялась согласно действующим классификациям [3].

### Критерии исключения из исследования:

- острые соматические заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- нейродегенеративные заболевания;
- онкологические заболевания;
- алкоголизм и хроническая алкогольная интоксикация;
- беременность и период лактации;
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, хронической ишемии головного мозга.

Объектом исследования служили сыворотка крови и слезная жидкость. Измерение уровня NSE проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами CanAgNSEEJA. У всех лиц, включенных в исследование, были выполнены оптическая когерентная томография (ОКТ), офтальмоскопия, периметрия. Наличие оптической нейропатии подтверждалось специфическими изменениями при ОКТ: снижение слоя нервных волокон, отек зрительного нерва.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.1. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В связи с ненормальным распределением данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей [25;75]. Использовались критерии Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса.

## Результаты

Нами было обнаружено увеличение концентрации NSE в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ЭОП по сравнению с группой здоро-

Концентрация NSE в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ЭОП в зависимости от степени тяжести заболевания

Биологическая среда	Контрольная группа ( $n = 15$ )	ЭОП			$P$
		Легкая степень ( $n = 12$ )	Средней тяжести ( $n = 15$ )	Тяжелая степень (угрожающая потерей зрения) ( $n = 15$ )	
Сыворотка крови	1,51 [1,25; 2,02]	1,66 [1,03; 2,49] $p_1 > 0,5$	2,02 [1,53; 3,11] $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,52 [2,0; 4,12] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 = 0,05$	<0,001
Слезная жидкость	0,49 [0,41; 0,75]	0,76 [0,52; 1,54] $p_1 < 0,05$	1,81 [1,52; 2,91] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	5,57 [4,08; 7,78] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	<0,001

*Примечание:*  $n$  – количество обследованных,  $P$  – уровень значимости между группами,  $p_1$  – уровень значимости по сравнению с контролем,  $p_2$  – уровень значимости по сравнению с ЭОП легкой степени,  $p_3$  – уровень значимости по сравнению с ЭОП средней степени тяжести.

вых лиц. Следует отметить, что нарастание концентрации исследованного маркера было связано со степенью тяжести заболевания – более тяжелые случаи сопровождались большей концентрацией NSE. У пациентов с легкой формой ЭОП сывороточный уровень NSE не отличался от показателей здоровых лиц, при этом содержание NSE в слезной жидкости достоверно возрастало на 50% ( $p < 0,05$ ). При ЭОП средней степени тяжести содержание NSE увеличивалось как в сыворотке крови на 33% ( $p < 0,05$ ), так и в слезной жидкости в 3,5 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровень NSE в слезной жидкости превышал аналогичный показатель при легкой степени ЭОП в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), хотя отличий в сывороточной концентрации NSE в данных группах нами обнаружено не было (таблица).

При тяжелой степени ЭОП, угрожающей потерей зрения, обнаружено наибольшее содержание NSE как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости. Сывороточный показатель NSE превышал содержание контрольных показателей в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), легкой степени ЭОП – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и при средней степени изучаемого заболевания – на 25% ( $p = 0,05$ ). При анализе данных показателей в слезной жидкости было получено превышение значений здоровых лиц в 11,2 раза ( $p < 0,001$ ), легкой степени ЭОП – в 7,5 раза ( $p < 0,001$ ), средней степени ЭОП – в 3,5 раза ( $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

## Обсуждение

В последнее время расширяется представление о патогенезе ЭОП, установлены роли PPAR $\gamma$  и их полиморфизмов, белков теплового шока, цитокинов и ростовых факторов, но ранних маркеров диагностики грозного осложнения ЭОП – оптической нейропатии не найдено [1–4, 7–10]. Современная

концепция оптической нейропатии при ЭОП основана на двух основных факторах – механическом сдавлении оптического нерва в вершине орбиты утолщенными глазодвигательными мышцами и иммунным его повреждением [1, 2]. Постепенная гибель нейронов при их повреждении приводит к выходу нейронспецифических ферментов во внеклеточный матрикс, что отражает степень повреждения нервной системы [13].

Доказана прогностическая значимость нарастания концентрации NSE в биологических жидкостях в оценке степени поражения нейронов при острым и хроническом нарушении мозгового кровообращения, сахарном диабете, диабетической ангиоретинопатии [13, 16].

Более значимое увеличение концентрации NSE в слезной жидкости по сравнению с кровью при различных степенях тяжести ЭОП, вероятно, обусловлено концентрационной функцией слезной железы [16]. Причины этого явления, с нашей точки зрения, заключаются в гипоксии сетчатки, которая приводит к деструкции ганглиозных клеток сетчатки.

Нарастание концентрации NSE в зависимости от степени тяжести ЭОП, обнаруженное в нашем исследовании, более выраженное в слезной жидкости, вероятно, позволит использовать данный субстрат в качестве раннего маркера развития оптической нейропатии. Полученные результаты позволяют говорить о более раннем возникновении начальных стадий повреждения оптического нерва, чем принято считать, опираясь на клиничко-инструментальные данные.

## Выводы

Обнаружено увеличение концентрации NSE у пациентов с ЭОП в крови и в большей степени в слезной жидкости.

Отмечено нарастание уровня NSE в биологических жидкостях в зависимости от степени тяжести ЭОП.

Полученные результаты позволяют расценивать NSE как ранний маркер повреждения нейрональной ткани при ЭОП, до появления типичных клинико-инструментальных признаков оптической нейропатии.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ МД-4448.2013.7.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Список литературы

- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т.58 – №6. – С. 24–32. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2012;58(6):24-32. (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201258624-32.
- Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endokrinnaya oftal'mopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61 – №1. – С. 61–74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2015;61(1):61-74. (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201561161-74.
- Серкин Д.М. Роль белков теплового шока и антител к ним, полиморфизма PPAR $\gamma$  рецептора в патогенезе эндокринной офтальмопатии: Дис. ... канд. мед. наук. – Чита; 2013. [Serkin DM. Rol' belkov teplovogo shoka i antitel k nim, polimorfizma PPAR $\gamma$  retseptora v patogeneze endokrinnoi oftal'mopatii [dissertation]. Chita; 2013. (In Russ).]
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И. Клиническая характеристика эндокринной офтальмопатии в Забайкалье // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т.9. – №1. – С. 168–171. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyaniuk VI. Clinical characteristic of Graves' orbitopathy in region Zabaykalye. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2011;9(1):168-171. (In Russ).]
- Wiersinga W, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Роль полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPAR $\gamma$  в развитии эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т.9. – №3. – С. 51–55. [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Polymorphism of Pro12Ala and C1431T PPAR $\gamma$  in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):51-55. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20139351-55.
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., и др. Значение сочетаний полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPAR $\gamma$  в формировании эндокринной офтальмопатии // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №2. – С. 38–43. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, et al. Znachenie sochetanii polimorfizmov PRO12ALA i C1431T PPAR $\gamma$  v formirovanii endokrinnoi oftal'mopatii. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2014;(2):38-43. (In Russ)]. Доступно по: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/7.pdf> (25.01.2016).
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., Харинцев В.В. Система сывороточных белков теплового шока при эндокринной офтальмопатии // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – №1. – С. 57–61. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, Kharintsev VV. System of serum heat shock protein in thyroid eye disease. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2013;(1):57-61. (In Russ).] Доступно по: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2013/1/10.pdf>. (25.01.2016).
- Патент РФ на изобретение №2503011/ 27.12.13. Бюл. №36. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А. и др. Способ индивидуального назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами пациентам с эндокринной офтальмопатией. [Patent RUS №2503011/ 27.12.13. Byul. №36. Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA et al. Sposob individual'nogo naznacheniya sistemnoi pul's-terapii glyukokortikosteroidami patsientam s endokrinnoi oftal'mopatiei. (In Russ).]
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Роль полиморфизмов Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B в развитии эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11 – №2. – С. 45–50. [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Polymorphism of Gly482Ser PPARGC 1A and Ala203Pro PPARGC 1B in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(2):45-50.] doi: 10.14341/ket2015245-50.
- Шабалов Н.П., Скромеч С.С., Шумилина А.П. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестник Военно-медицинской академии. – 2000. – №2. – С. 30–34. [Shabalov NP, Skromets SS, Shumilina AP. Nootropnye i neyroprotektornye preparaty v detskoj nevrologicheskoy praktike. *Vestnik Voенno-meditsinskoy akademii*. 2000;(2):30-34. (In Russ)].
- Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейроспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10 – №2. – С. 15–21. [Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG. Neurospecific enolase as a nonspecific neurodegenerative process marker. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011;10(2):15-21. (In Russ)].
- Антонова О.М. Нейроспецифическая енолаза и ее роль в механизмах антительной агрессии в мозг: Дис. ... докт. мед. наук. – М.; 1997. [Antonova OM. Neyrospetsificheskaya enolaza

- i ee rol' v mekhanizmax antitel'noy agressii v mozg [dissertation]. Moscow; 1997. (In Russ).]
15. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, et al. CSF and ECF Glutamate Concentrations in Head Injured Patients. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;75:17-19. doi: 10.1007/978-3-7091-6415-0\_4.
16. Шовдра О.Л. Некоторые патологические механизмы диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа: Дис. ... канд. мед. наук. – Чита; 2011. [Shovdra OL. Nekotorye patologicheskie mekhanizmy diabeticheskoy retinopatii pri sakharnom diabete 2 tipa: Dis. ... kand. med. nauk. – Chita; 2011. (In Russ).]
17. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И., и др. Рентгенологическая характеристика эндокринной офтальмопатии в условиях Забайкалья // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №1. – С.145–148. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyaniuk VI, et al. X-ray characteristic of Graves orbitopathy in region Zabaykalye. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2011;(1):145-148. (In Russ).]

---

**Харинцев Владимир Вячеславович** – аспирант кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Серкин Дмитрий Михайлович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Серебрякова Ольга Владимировна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, консультант ГУЗ “Клинический медицинский центр”, Чита, Россия. **Харинцева Светлана Владимировна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии и оториноларингологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Янченко Ольга Михайловна** – врач-лаборант, ГУЗ “Клинический медицинский центр”, Чита, Россия.

Для корреспонденции: Серкин Дмитрий Михайлович – serkind@yandex.ru