

25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(4):483-487.
26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:2-13.
27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.
28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000;69:192-198.
29. Lijnnemann J. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(2):159-169.
30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review.* 2015;10(2):131-8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.
31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.
32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.
33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis. Comp. 1998. 572 p.
34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet.* 2006;38(10):1166-1172.
35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol Sci.* 1993;115:59-65.
36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J.* 2009;8:36-41.
37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid.* 1985;42:678-682.
38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.
39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 2009;29:153-154.
40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(5):365-385.
25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(4):483-487.
26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:2-13.
27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.
28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000;69:192-198.
29. Lijnnemann J. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(2):159-169.
30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review.* 2015;10(2):131-8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.
31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.
32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.
33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis. Comp. 1998. 572 p.
34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet.* 2006;38(10):1166-1172.
35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol Sci.* 1993;115:59-65.
36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J.* 2009;8:36-41.
37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid.* 1985;42:678-682.
38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.
39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 2009;29:153-154.
40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(5):365-385.

Поступила 04.05.2018

УДК 616.379-008.64:616.833-002-031.14-079.4
НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Ю. И. Ярец, А. Б. Малков

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить информативность лабораторных маркеров нервной ткани для диагностики доклинических вариантов дистальной диабетической полинейропатии (ДДПНП).

Материал и методы. Обследованы пациенты (n = 181), которые были разделены на две группы: основную (n = 81) с верифицированным диагнозом сахарного диабета (СД) и группу сравнения (n = 100) без наличия эндокринной патологии. Сравнение результатов, полученных в основной группе, проводили в зависимости от доклинической формы ДДПНП, установленной на основании данных электронейромиографического исследования: сенсорная форма (группа 1, n = 49) и сенсо-моторная форма (группа 2, n = 32). В крови пациентов определяли уровень нейроспецифических белков: нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S 100.

Результаты. Установлено, что у пациентов основной группы уровень НСЕ находился преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже - в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл. У пациентов группы сравнения диапазон нормальных значений НСЕ составлял в основном от 8,01 до 12,0 нг/мл. Диапазоны значений белка S 100 не отличались у пациентов с СД и без СД. Установлено пороговое значение НСЕ = 1,04 нг/мл, позволяющее провести дифференциальную диагностику доклинических форм ДДПНП (группы 1 и 2) с чувствительностью и специфичностью 85,7 %; (± 95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (± 95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно.

Заключение. Уровень НСЕ является чувствительным маркером ДДПНП, позволяющим установить развитие ДДПНП на доклинической стадии, а также провести дифференциальную диагностику сенсорной и сенсо-моторной доклинических форм ДДПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная диабетическая полинейропатия, нейронспецифическая енолаза, белок S 100.

NEURO-SPECIFIC BLOOD PROTEINS IN THE DIAGNOSIS OF PRECLINICAL FORMS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY

Yu. I. Yarets, A. B. Malkov

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Republic of Belarus**

Objective: to assess the information value of laboratory markers of nervous tissues to diagnose preclinical variants of distal diabetic polyneuropathy.

Material and methods. We examined patients ($n = 181$) who were divided into 2 groups: the main group ($n = 81$) with the verified diagnosis of diabetes mellitus (DM) and the comparison group ($n=100$) without any endocrine pathology. The results having obtained in the main group were compared depending on the preclinical form of distal diabetic polyneuropathy detected on the basis of the electroneuromyography data: sensory form (group 1, $n = 49$) and sensor-motor form (group 2, $n = 32$). The levels of neuro-specific proteins: neuron-specific enolase (NSE), protein S 100 were determined in the blood of the patients.

Results. It has been found that the NSE level in the patients of the main group was mainly within 0.17 and 2 ng/ml and, more rarely, within 2.07 and 6.93 ng/ml. The range of normal NSE values in the patients of the comparison group was mainly within 8.01 and 12.0 ng/ml. The ranges of S 100 protein values did not differ in patients with DM or without DM. The threshold value of NCE = 1.04 ng/ml has been found, which makes it possible to perform a differential diagnosis of the preclinical forms of distal diabetic polyneuropathy (groups 1 and 2) with sensitivity and specificity of 85.7%; ($\pm 95\%$ CI: 72.8–94.1) and 78.1% ($\pm 95\%$ CI: 60.0–90.7), respectively.

Conclusion

The level of NSE is a sensitive marker of distal diabetic polyneuropathy which allows to detect the development of distal diabetic polyneuropathy during the preclinical stage, as well as to perform a differential diagnosis of sensory and sensor-motor preclinical forms.

Key words: diabetes mellitus, distal diabetic polyneuropathy, neuron-specific enolase, S 100 protein.

Введение

Одним из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПНП), которая характеризуется медленно прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, что приводит к потере чувствительности, слабости мышц [1, 2]. ДДПНП является одним из основных факторов риска развития синдрома диабетической стопы, поэтому крайне важно вовремя диагностировать ДДПНП и принять соответствующие меры их профилактики и лечения [1, 3]. К сожалению, своевременная диагностика ДДПНП является трудной задачей. Так, по данным Земляной А. Б. и соавт. (2008), только 35,6 % эндокринологов и 30,7 % врачей других специальностей правильно выявляют ДДПНП на ранних стадиях [1].

Для начальных стадий развития ДДПНП характерно снижение болевой, температурной, вибрационной чувствительности, что сменяется полной анестезией в развернутой стадии болезни. Диагностика ДДПНП включает неврологический осмотр с определением всех видов чувствительности в конечностях, выполнение инструментальных методов диагностики и др. Для определения степени тяжести симптомов ДДПНП разработан ряд диагностических шкал, основанных на количественной оценке выраженности симптомов [4].

Для оценки нарушений тактильной чувствительности в клинической практике применяют монофиламент весом 10 г (5,07 Semmens–

Weinstein), создающий различное давление на коже. Болевая чувствительность при ДДПНП проверяется нанесением серии последовательных уколов специальной иглой с притупленным концом. Оценка температурной чувствительности возможна при помощи инструмента «Tip–therm», когда производится поочередное прикосновение его холодной и теплой частями к различным участкам кожи конечностей. Для выявления нарушений моторной функции исследуют ахилловы и коленные рефлексы. Вибрационную чувствительность в дистальных отделах конечностей определяют неврологическим камертоном (128 Hz) [2, 5, 7, 8].

Большую практическую значимость в ранней диагностике ДДПНП имеют инструментальные методы исследования. Среди них наиболее информативным и доступным является электронейромиографическое исследование (ЭНМГ). Стандартный протокол обследования включает определение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей в дистальных и проксимальных отделах; регистрацию амплитуды моторных и сенсорных ответов нервов с мышц кистей и стоп [1, 6]. На ранней стадии заболевания характерно нарушение проводящей функции сенсорных нервов нижних конечностей, что подтверждается снижением или отсутствием ответа с икроножного нерва при проведении ЭНМГ-исследования. В то же время моторные нервы могут длительно оставаться интактными, од-

нако по мере развития процесса возникают изменения проводящей функции малоберцовых, а затем большеберцовых нервов. Изменения могут быть разнообразными, но чаще всего при ЭНМГ регистрируется умеренное снижение СРВ (до 36–38 м/с) [4, 9, 10].

Актуальной задачей является установление ДДПНП на доклинической стадии до появления симптомов, указывающих на повреждение периферических нервов: расстройств чувствительности, появление спонтанной боли, парестезии, дизестезии, гипералгезии, гиперестезии и др. Диагностика ранней стадии развития ДДПНП позволит своевременно провести лечение и предотвратить прогрессирование этого осложнения СД.

Ранее нами были установлены информативные ЭНМГ-критерии доклинической стадии ДДПНП, включающие амплитуду сенсорного ответа по n. suralis менее 15 мВ и/или СПИ менее 40 м/с; амплитуду моторного ответа по n. peroneus и n. tibialis менее 3.5 мВ и/или СПИ менее 40 м/с. Однако существующие недостатки ЭНМГ в виде необходимости использования специального оборудования, обученного персонала, а также болезненности проведения процедуры существенно ограничивает ЭНМГ для широкого использования в клинической практике. В связи с этим перспективным является поиск дополнительных объективных маркеров, позволяющих установить доклиническую стадию ДДПНП и провести дифференциальную диагностику повреждения сенсорных и моторных порций нервов нижних конечностей [1, 6].

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) является специфическим критерием нейрональной деструкции. Доказана прогностическая значимость нарастания концентрации НСЕ в биологических жидкостях в оценке степени поражения нейронов при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, сахарном диабете, диабетической ангиоретинопатии. Повышение концентрации НСЕ описано при нейробластомах, травмах головного и спинного мозга, инсультах, менингитах. Уровни НСЕ низки у здоровых людей и пациентов с легким течением нейродеструктивных и нейродегенеративных заболеваний [11, 12].

Другим нейроспецифическим белком является белок S 100 — маркер гибели астроцитов. Показано, что раннее определение и контроль уровня S 100, а также одновременные исследования НСЕ и S 100 позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение.

Таким образом, при сахарном диабете и ДДПНП, сопряженной с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический

процесс, определение нейроспецифических белков будет представлять ценную информацию о наличии и степени выраженности повреждения нейронов.

Цель работы

Оценить информативность лабораторных маркеров нервной ткани для диагностики доклинических вариантов ДДПНП.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 181$, мужчин — 118, женщин — 63, средний возраст $38,00 \pm 20,18$ года), которые наблюдались в терапевтическом отделении поликлиники ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (Гомель, Республика Беларусь) в период с 2012 по 2016 гг.

В зависимости от наличия или отсутствия верифицированного диагноза СД все пациенты были разделены на две группы. Основная группа — 81 пациент с СД, у 40 из них был выявлен СД 1 типа, у 41 — СД 2 типа. В исследование не включали пациентов с клиническими проявлениями ДДПНП.

В группу сравнения включили пациентов ($n = 100$) без наличия эндокринной патологии, в том числе СД, которые обратились в терапевтическое отделение ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» для прохождения профилактического осмотра.

В план клинического обследования пациентов основной группы включали оценку неврологического статуса с обязательным определением вибрационной, тактильной, болевой, температурной чувствительности на нижних конечностях. Для оценки тактильной чувствительности применяли монофиламент весом 10 г (5,07 Semmens–Weinstein). Отсутствие ощущения прикосновения свидетельствовало о нарушении тактильной чувствительности. Болевую чувствительность определяли последовательным нанесением уколов специальной иглой с притупленным концом. Оценка температурной чувствительности проводили при помощи инструмента «Tip-therm» путем поочередного прикосновения его холодной и теплой частями к различным участкам кожи на конечностях, при этом пациент должен был ощутить разницу температур. Вибрационную чувствительность оценивали с использованием неврологического камертона (128 Hz) в дистальных отделах конечностей. За нарушение вибрационной чувствительности принимали отсутствие ощущения вибрации на исследуемом участке конечности [7, 8]. Для оценки нарушения моторной функции исследовали ахилловы и коленные рефлексы. При отсутствии наличия клинических данных, указывающих на поражение периферических нервов, дальнейший инструментальный поиск был направлен на установление доклинической стадии ДДПНП.

Пациентам с СД проводили ЭНМГ по стандартному протоколу обследования, включающему определение скорости проведения нервного импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов нижних конечностей в дистальных и проксимальных отделах; определение амплитуды моторных и сенсорных ответов мышц кистей и стоп [5]. Доклиническую стадию ДДПНП устанавливали при следующих параметрах ЭНМГ: амплитуда сенсорного ответа по n. suralis менее 15 мВ и/или СПИ менее 40 м/с; амплитуда моторного ответа по n. peroneus и n. tibialis менее 3.5 мВ и/или СПИ менее 40 м/с [10]. В зависимости от результатов ЭНМГ пациенты были разделены на две группы. Группу 1 (n = 49) составили пациенты с ЭНМГ-признаками поражения только сенсорных порций нервов нижних конечностей (сенсорная форма доклинической ДДПНП). В группу 2 (n = 32) включили пациентов, у которых по результатам ЭНМГ регистрировались признаки поражения сенсорных и моторных порций нервов нижних конечностей (сенсомоторная форма доклинической ДДПНП).

Дополнительные методы исследования включали определение в крови пациентов уровней нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S 100. Указанные показатели определялись методом электрохемилюминесценции с использованием диагностических наборов производства Roche Diagnostics GmbH (Германия)

на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (модуль e 601). Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Забор крови у пациентов для лабораторных исследований выполняли однократно, перед проведением инструментального обследования.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.1 (Stat SoftInc., США, регистрационный номер GS-35F-5899H). Характеристики распределения выражали в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль, а также приводили значение ± 95 % доверительного интервала (± 95 % ДИ). Для сравнения показателей независимых выборок использовался ранговый U-критерий Манн-Уитни. Оценку клинической информативности предиктора НСЕ и выбор его порогового значения для дифференциальной диагностики доклинических форм ДДПНП проводили с помощью построения ROC-кривых с расчетом диагностической специфичности и чувствительности тестов. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Сводные результаты описательной статистики, выполненной для показателей НСЕ и S 100 всех пациентов (n = 181) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения маркеров нервной ткани у всех пациентов

Показатель	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ
S 100, мкг/л	0,048 (0,036; 0,066)	0,053–0,065
НСЕ, нг/мл	6,21 (1,77; 9,58)	5,69–7,037

Как видно из данных таблицы 1, уровни маркеров нервной ткани в крови пациентов в целом соответствовали нормальным значениям, представленным в инструкциях к диагностическим наборам. Так, для НСЕ, согласно многоцентровому исследованию компании Roche, показателями нормы являются уровни от 0,050 до 16,3 нг/мл (± 95 % ДИ: 15,7–17,0 нг/мл). Медианой нормального значения S 100 является уровень 0,046 мкг/мл, 95-й процентиль соответствует 0,105 мкг/мл.

При сравнительном анализе показателей пациентов группы сравнения (СД отсутствует) и пациентов с сахарным диабетом (группы 1 и 2) выявлены значимые различия (таблица 2). Так, уровень НСЕ у пациентов с СД был ниже, чем у пациентов без СД (значения теста Манн-Уитни: $Z = -10,50$; $p < 0,001$) и составил 1,34 (0,72; 3,90) нг/мл (± 95 % ДИ: 1,956–3,19) и 9,20 (7,73; 10,99) нг/мл (± 95 % ДИ: 8,77–10,09) соответственно. В свою очередь показатели S 100 не зависели от наличия или отсутствия СД у пациентов (таблица 2).

Таблица 2 — Значения маркеров нервной ткани в зависимости от наличия или отсутствия СД у пациентов

Показатель	Группа сравнения		Пациенты с СД (группы 1 и 2)	
	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ
S 100, мкг/л	0,048 (0,036; 0,061)	0,047–0,055	0,048 (0,035; 0,084)	0,056–0,079
НСЕ, нг/мл	9,20 (7,73; 10,99)	8,77–10,09	1,34 (0,72; 3,90)*	1,956–3,19

* — приведены значимые различия между группами пациентов, оцененные с помощью критерия Манн-Уитни

Детальное распределение значений НСЕ у пациентов группы сравнения и пациентов с СД (группы 1 и 2) представлены на рисунке 1.

У 59 % пациентов с СД ($n = 48$) уровень НСЕ составлял от 0,17 до 2 нг/мл. Частота встречаемости более высоких значений НСЕ у пациентов с СД снижалась от 18,5 % ($n = 15$) для значений от 2,07 до 4,2 нг/мл, 14 % ($n = 11$) для значений от 4,25 до 5,94 нг/мл, до 6 % ($n = 5$) для значений от 6,15 до 6,93 нг/мл. Уровни НСЕ, превышающие 12,0 нг/мл, регистрировались с наименьшей частотой: в 2,5 % случаев ($n = 2$) (рисунок 1). В свою очередь у пациентов без СД (группа сравнения) распределение показателей НСЕ в пределах нормальных значений было более равномерным. Большинство пациентов без СД (группа сравнения, $n = 55$, 55 %) имело уровень НСЕ от 8,01 до 12,0 нг/мл. Значимо чаще ($n = 16$, 16 %) у пациентов без СД встречались значения, превышающие 12,0 нг/мл, частота которых была минимальной у пациентов с СД (χ^2 с поправкой Йетса = 7,70; $p = 0,005$) (рисунок 1).

Таким образом, предварительный анализ выявил существенные особенности распределения показателей НСЕ в пределах нормальных значений в зависимости от наличия или отсутствия СД. Так, при установлении на основании ЭНМГ доклинической стадии ДДПНП уровень НСЕ у пациента находился преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл. В свою очередь при отсутствии СД диапазон нормальных значений НСЕ составлял в основном от 8,01 до 12,0 нг/мл. Установленные особенности позволяют утверждать, что НСЕ является информа-

тивным чувствительным маркером развития доклинической стадии ДДПНП. Диапазоны значений другого маркера нервной ткани — белка S 100 не отличались у пациентов с СД и без СД, что не позволяет использовать его для ранней диагностики доклинической стадии ДДПНП.

Нейронспецифическая енолаза — внутриклеточный ключевой фермент гликолиза, контролирующий в норме процесс превращения 2-фосфо-D-глицерата в фосфоенолпироват в нейронах. Учитывая, что одной из «мишеней» влияния гипергликемии уже на ранних этапах развития СД является нервная система, низкие значения НСЕ являются отражением нарушения нейронального гликолиза, возникающем при энергетическом дефиците в нервной ткани на фоне развивающейся ДДПНП. Необходимо отметить, что существует закономерность: чем дальше от центра нерва расположено нервное волокно, тем больше его энергетические потребности, поэтому энергетический метаболизм в периферических нервах является наиболее высоким. Возникающий в условиях СД «энергетический голод» активирует распад структурных нервных белков, снижает уровень нейротрофических факторов, нарушает работу специфических ферментов, обеспечивающих постоянство высокого уровня энергетического обмена, что способствует развитию ДДПНП [13].

Подобная направленность изменений НСЕ была ранее зарегистрирована у пациентов с психическими заболеваниями (шизофренией, сенильной деменцией, болезнью Альцгеймера) [14]. Определена значимость НСЕ как субклинического маркера нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона [11].

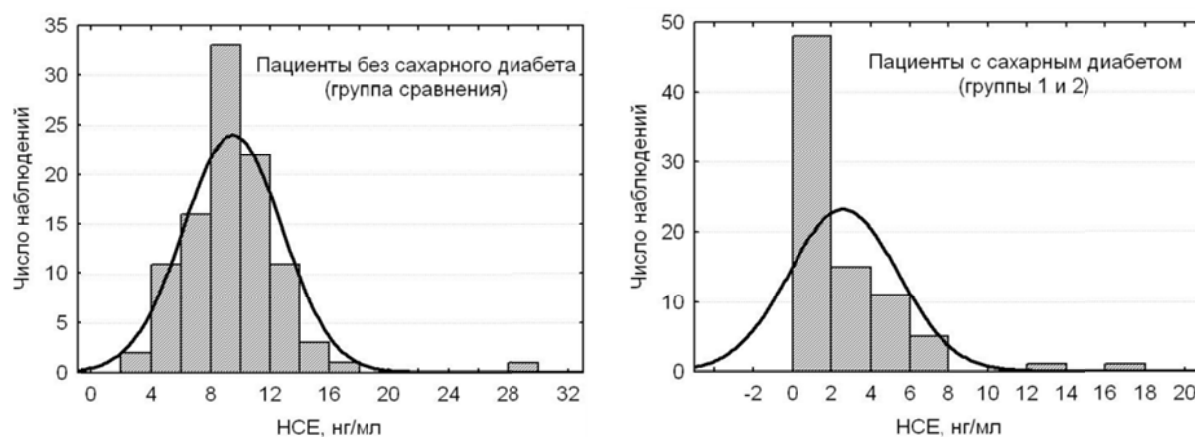


Рисунок 1 — Гистограмма распределения значений НСЕ в крови пациентов группы сравнения и групп 1 и 2

При сравнительном анализе значений НСЕ у пациентов с различными формами доклинической ДДПНП (сенсорной — группа 1 и сенсомоторной — группа 2) выявлены значимые различия. Уровень НСЕ у пациентов группы 1

был выше, чем у пациентов группы 2 ($Z = -5,637$; $p < 0,001$) и составлял 2,73 (1,160; 5,01) нг/мл ($\pm 95\%$ ДИ: 2,672–4,464) и 0,691 (0,482; 1,015) нг/мл ($\pm 95\%$ ДИ: 0,687–1,407) соответственно (рисунок 2).

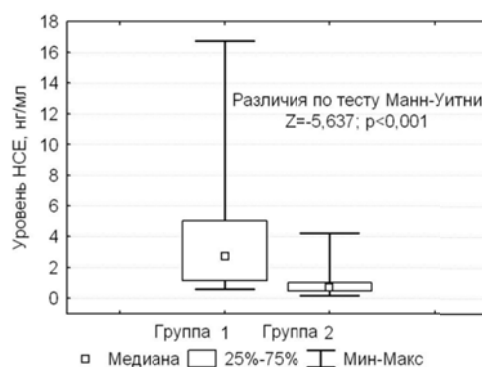


Рисунок 2 — Различия в значениях НСЕ в крови пациентов групп 1 и 2

Учитывая различия в показателях НСЕ у пациентов групп 1 и 2, на следующем этапе проведена оценка диагностической информативности НСЕ для дифференциальной диагностики сенсорной и сенсо-моторной форм ДДПНП.

С помощью статистического метода построения ROC-кривых установлено пороговое значение НСЕ, соответствующее 1,04 нг/мл, чувствительность и специфичность которого составляли 85,7 %; (± 95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (± 95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно (рисунки 3 и 4).

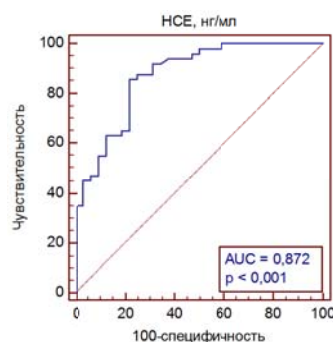


Рисунок 3 — ROC-кривая для показателя НСЕ



По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100.

По оси X — содержание НСЕ в нг/мл

Рисунок 4 — Уровни чувствительности и специфичности различных показателей НСЕ и пороговое значение для дифференциальной диагностики форм доклинической ДДПНП

Как видно на рисунке 3, изогнутость ROC-кривой была достаточно резко выражена и удалена от диагональной линии. Для числового выражения этих характеристик ROC-кривой использована оценка площади под кривой, которая обозначается как AUC (Area Under Curve), и для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,500, а для случая с максимальной степенью прогнозирования — 1.

Площадь под кривой (AUC) для НСЕ была равна 0,872 (± 95 % ДИ: 0,779–0,936), что, согласно экспертной шкале значений площади под кривой, соответствует отличному качеству и свидетельствует о высокой прогностической ценности порогового значения НСЕ для дифференциальной диагностики сенсорной и сенсо-моторной форм ДДПНП. При значениях НСЕ $\geq 1,04$ нг/мл определяют сенсорную фор-

му ДДПНП, при НСЕ <1,04 нг/мл — сенсомоторную форму ДДПНП.

Выводы

1. Нейронспецифическая енолаза является чувствительным ранним маркером ДДПНП: при установлении на основании ЭНМГ доклинической стадии ДДПНП уровень НСЕ у пациента находится преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже — в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земляной АБ, Оруджева СА. Диабетическая дистальная полинейропатия и синдром диабетической стопы. *Трудный пациент*. 2008; 4: С. 29-33.
2. Малков АБ, Пономарев ВВ, Филиппова НА. Профилактика диабетической полинейропатии. *ARS medica*. 2012; 8(63):57-64.
3. Комелягин ЕЮ, Аметов АС. Методические рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов, издание второе переработанное и дополненное. Москва; 2004.
4. Ходулев ВИ, Пономарев ВВ. Дифференциально-диагностические критерии аксональных и демиелинизирующих полиневропатий: Инструкция по применению. Минск; 2006. с. 126-127.
5. Окорочков АН, Фурсова ЛА. Сахарный диабет типа 2; диагностика и лечение. Диабетическая нейропатия. Минск: ВГМУ, 2009. с. 147-153.
6. Аметов АС, Строчков ИА. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Научно-практический журнал для клиницистов*. 2001;1:35-40.
7. Касаткина ЛФ, Гильванова ОВ. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография: Москва, 2010. с. 244-246.
8. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Norkanso JL. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995;45:1115-1121.
9. Kempler P. Neuropathies Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therap: Ed. by P. Kemple: Springer, 2002.
10. Малков АБ. Доклиническая диагностика дистальной диабетической полинейропатии нижних конечностей *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2015;1:96-103.
11. Жукова ИА, Алифорова ВМ, Жукова НГ. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(2): 15-21.
12. Самойлова ЮГ, Новоселова МГ, Жукова НГ, Тонких ОС. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной функции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2014;2:83-90.
13. Политова ЕА, Логачев МФ, Заваденко НН. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы). *Детская больница*. 2012;3:54-59.
14. Бурбаева ГШ. Физиологически активные белки мозга как возможные маркеры психических заболеваний. *Вестник РАМН*. 1992;7:51-54.

2. Измерение НСЕ в крови рекомендуется для дифференциальной диагностики сенсорной и сенсомоторной доклинических форм ДДПНП: при значениях НСЕ $\geq 1,04$ нг/мл определяют сенсорную форму ДДПНП, при НСЕ < 1,04 нг/мл — сенсомоторную форму ДДПНП, чувствительность и специфичность метода составляет 85,7 %; (± 95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (± 95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно.

REFERENCES

1. Zemljanoj AB, Orudzheva SA. Diabetic distal'naia polinejropatija i sindrom diabeticeskoi stopy. *Tрудный пациент*. 2008; 4: P. 29-33.
2. Malkov AB, Ponomarev VV, Filipcova NA. Profilaktika diabeticeskoi polinejropatii. *ARS medica*. 2012; 8(63):57-64.
3. Komeljagin EJu, Ametov AS. Metodicheskie rekomendacii dlja jendokrinologov, terapevtov, hirurgov, nevropatologov, izdanie vtoroe pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva; 2004.
4. Hodulev VI, Ponomarev VV. Differencial'no-diagnosticheskie kriterii aksonal'nyh i demielinizirujushhih polinejropatij: Instrukcija po primeneniju. Minsk; 2006. P. 126-127.
5. Okorokov AN, Fursova LA. Saharnyj diabet tipa 2; diagnostika i lechenie. Diabeticeskaja nejropatija. Minsk: VGMU, 2009. P. 147-153.
6. Ametov AS, Stokov IA. Diabeticeskaja polinejropatija: nastojashhee i budushhee. *Nauchno-prakticheskij zhurnal dlja klinitsistov*. 2001;1:35-40.
7. Kasatkina LF, Gil'vanova OV. Jeletromiograficheskie metody issledovanija v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevanij. Igo'chataja jeletromiografija: Moskva, 2010. P. 244-246.
8. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Norkanso JL. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995;45:1115-1121.
9. Kempler P. Neuropathies Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therap: Ed. by P. Kemple: Springer, 2002.
10. Malkov AB. Doklinicheskaja diagnostika distal'noj diabeticeskoi polinejropatii nizhnihi konechnostej. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti*. 2015;1:96-103.
11. Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG. Nejronspecificheskaja enolaza kak nespecificeskij marker nejrodegenerativnogo processa. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011;10(2): 15-21.
12. Samojlova JuG, Novoselova MG, Zhukova NG, Tonkih OS. Analiz roli nejrospetsificheskikh belkov v diagnostike kognitivnoj funkcii u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa. *Saharnyj diabet*. 2014;2:83-90.
13. Politova EA, Logachev MF, Zavadenko NN. Diabeticeskaja perifericheskaja polinejropatija (obzor literatury). *Detskaja bol'nica*. 2012;3:54-59.
14. Burbaeva GSh. Fiziologicheski aktivnye belki mozga kak vozmozhnye markery psichicheskikh zabolevanij. *Vestnik RAMN*. 1992;7:51-54.

Поступила 04.05.2018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 612.311.1:616-098

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПОВЕРХНОСТНОГО СЛОЯ ЭМАЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Н. Н. Пустовойтова, В. В. Китель

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Цель: изучить химический состав поверхностного слоя эмали при кариесе зубов в зависимости от активности кариозных поражений.

Материалы и методы. Химический состав поверхностного слоя эмали в образцах зубов с приостановившимся и активным кариесом изучался на сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения