

## **Apgintų disertacinių darbų santraukos**

---

### **Klinikinio, neurofiziologinio ir morfologinio tyrimo vertė, nustatant polineuropatiją pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu**

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

---

**Daiva Garšvienė**

---

Disertacija rengta 2007–2011 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Nerija Vaičienė-Magistris.

Disertacija apginta viešame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. rugpjūčio 29 d.

• • •

Didėjantis gliukozės metabolizmo sutrikimo paplitimas yra viena aktualiausių XX–XXI a. visuomenės sveikatos problemų. Lietuva patenka į Europos valstybių penketuką, kuriose cukrinio diabeto (CD) paplitimas yra didžiausias. Pastaraisiais dešimtmečiais klinikinėje medicinos praktikoje didelio susidomėjimo sulaukė ne tik CD, bet ir prediabetas, t. y. sutrikusi glikemija nevalgius ir gliukozės toleravimo sutrikimas (GTS). Remiantis 2006–2007 metais įgyvendintos CD kontrolės programos duomenimis, GTS paplitimas Lietuvoje sudarė 10,6 % suaugusiųjų populiacijos. Nustatyta, kad beveik pusei idiopatinės neuropatijos atvejų randamas GTS. Siekiant anksti objektyviai vertinti periferinių nervų pažeidimą, reikalingi jautrūs ir tiksli tyrimai, atliekami tik specializuotuose centruose. Tai svarbu ne tik nustatant neuropatiją, bet ir monitoruojant aksonų regeneracijos galimybes, pritaikius terapines priemones.

Mūsų darbe pirmą kartą Lietuvoje atliktas visapusiškas pacientų, turinčių GTS, periferinės nervų sistemos ištyrimas, kurio metu vertinti neuropatiniai simptomai, skausmo fenotipai, motorikos ir jutimo sutrikimų simptomai. Neurofiziologinio tyrimo metu atliktas stambųjų nervinių skaidulų funkciją atspindintis nervo laidumo tyrimas ir

odos tyliojo periodo (OTP) registravimas, leidžiantis gauti informaciją apie pačių smulčiausių nervinių skaidulų funkciją. Mokslinių darbų, analizuojančių OTP parametrus pacientams su GTS, pasaulinėse duomenų bazėse ir žurnaluose nerasta. Pirmą kartą Lietuvoje pritaikyta smulkiųjų nervinių skaidulų ištyrimo metodika odos ir poodžio biopsijoje, kurios metu įvertintas intraepiderminių skaidulų tankis (IST) pacientams su GTS ir kontrolinei grupei. Mokslinių darbų, lyginančių smulkiąsias nervines skaidulas analizuojančių tyrimų (OTP ir odos bei poodžio biopsijos) jautrumą ir specifiškumą, taip pat nėra. Tikimės, kad mūsų gauti tyrimo rezultatai leis kuo anksčiau ir patikimiau diagnozuoti polineuropatiją ankstyvoje gliukozės dismetabolizmo stadijoje, esant GTS.

#### **DARBO TIKSLAS**

Nustatyti ir įvertinti klinikinio, neurofiziologinio ir morfologinio tyrimo vertę, diagnozuojant polineuropatiją pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu.

#### **DARBO UŽDAVINIAI**

1. Nustatyti dažniausius subjektyvius ir objektyvius neuropatinius simptomus klinikinio tyrimo metu pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu.
2. Nustatyti ir įvertinti neuropatinio skausmo parametrus pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu.

3. Įvertinti nervo laidumo tyrimo ir odos tyliojo periodo pokyčius pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu ir nustatyti šių pokyčių sąsajas su objektyviais neuropatiniais simptomais.
4. Įvertinti intraepiderminių skaidulų tankio pokyčius ir jų dažnį pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu ir nustatyti sąsajas tarp objektyvių neuropatinių simptomų, nervo laidumo ir odos tyliojo periodo bei intraepiderminių skaidulų tankio pokyčių.
5. Palyginti nervo laidumo, odos tyliojo periodo ir morfoliginio tyrimo jautrumą ir specifiškumą, nustatant polineuropatiją pacientams su gliukozės toleravimo sutrikimu.

## TIRIAMŪJŲ ATRANKA IR IMTIS

Momentinis tyrimas atliktas gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (protokolas Nr. BE-2-10) ir Valstybinės duomenų inspekcijos leidimą atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus mokslinio medicininio tyrimo tikslais (Nr. 2R-2158 (2.6.1)). Tiriamąją imtį sudarė 94 tiriamieji: 47 pacientai su GTS ir 47 kontrolinės grupės tiriamieji. Pacientų grupę (47) sudarė 30 m. ir vyresni vyrai ir moterys, turintys GTS. Visiems pacientams LSMU MA Neurologijos klinikoje buvo pakartotinai atliktas gliukozės toleravimo mėginys (GTM) pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) patvirtintą metodiką. Kontrolinę grupę (47) sudarė 30 m. ir vyresni savanoriai vyrai ir moterys, neturintys GTS. Pacientų su GTS atmetimo kriterijais buvo kitos kilmės polineuropatija, radikulopatija. Kontrolinės grupės atmetimo kriterijais buvo: kitos kilmės polineuropatija, subjektyvūs ir objektyvūs polineuropatijos požymiai, radikulopatija. Abiems tiriamosioms grupėms buvo registruotas amžius, lytis, kūno masės indeksas, kuris vertintas pagal PSO rekomendaciją.

## TYRIMO METODAI

GTS pacientai užpildė adaptuotą Mičigano neuropatinių simptomų klausimyną (MNSK), kurį sudarė 15 klausimų. Pacientams buvo užduotas klausimas apie tai, ar jaučia skausmą distalinėse galūnių dalyse ir kiek laiko skausmas trunka. Skausmas vertintas kaip ūminis, jei be pertraukos tęsiasi iki 3 mėnesių, ir lėtinis, jei tęsiasi ilgiau kaip 3 mėnesius. Pacientams, kurie nurodė patiriamą skausmą galūnėse, buvo atliktas skausmo parametrų vertinimas. Skausmo intensyvumui vertinti naudojome skaičių analogijos skalę (SAS). Kokybiniai skausmo parametrai vertinti taikant lietuvišką A. Pakulos sudarytą McGill skausmažodžių klausimyno analogą (*Lietuviškasis skausmo klausimynas, A. Pakula, 1986*) ir neuropatinio skausmo klausimyną (NSK). Tyrimo metu atliktas klinikinis neurologinis ištyrimas. Kojų raumenų jėga ver-

tinta 5 balų sistema (MRC skalė). Vertinti sausgyslių refleksai ir jutimai kojose: lietimasis, skausmas, temperatūros jutimas, spaudimas, vibracinis jutimas, proprioceptinis jutimas.

GTS turinčių pacientų ir kontrolinės grupės neurofiziologinis ištyrimas atliktas naudojant standartinį elektrodiagnostinį aparatą Viking NT (Nicolet, Madison Wisconsin, USA). Juntamojo nervo laidumo tyrimai buvo atlikti, naudojant žiedinius elektrodus, registruojant antidrominį juntamąjį vidurinio nervo veikimo potencialą nuo II piršto ir alkūninio nervo – nuo V piršto. Nervas buvo stimuliuojamas riešo srityje ir delne. Diskiniai paviršiniai elektrodai buvo naudojami antidrominio juntamojo veikimo potencialui registruoti nuo blauzdos odos ir paviršinio šėivinio nervų, stimuliuojant juos blauzdoje. Motorinio nervo laidumo tyrimai buvo atlikti naudojant paviršinius diskinius elektrodus, atliekant standartinį raumens-sausgyslės registravimą. Rankose tirtas vidurinis ir alkūninis, kojose – šėivinis ir blauzdinis nervai. Atliekant nervo laidumo tyrimą, buvo vertinti šie parametrai: distalinė latencija, atsako amplitudė, laidumo greitis. OTP tyrimas kojose atliktas naudojant paviršinius elektrodus. OTP buvo registruotas nuo priekinio blauzdos raumens, stimuliuojant paviršinį šėivinį nervą šoninės kulkšnies vidinėje pusėje. Maksimalaus valingo raumens susitraukimo metu pavieniais stiprėjančio intensyvumo ir 0,3 ms trukmės stimulais buvo dirginamas paviršinis šėivinis nervas tol, kol būdavo registruojamas aiškios latencijos ir trukmės OTP. OTP latencija ir trukmė buvo nustatyta pagal 4 registravimų vidurkį. OTP pradinė ir galinė latencijos buvo nustatytos vizualiai, pagal staigų EMG aktyvumo sumažėjimą ir atsistatymą. OTP trukmė atspindėjo atstumas tarp pradinės ir galinės latencijų.

Odos ir poodžio biopsiją atliko LSMU MA Odos ir venerinių ligų klinikoje dirbantis kvalifikuotas gydytojas dermatovenerologas, kuris odos ir poodžio gabalėlį iš distalinės dešinės kojos dalies paėmė pagal Europos neurologų draugijų federacijos metodologines rekomendacijas. Biopsinę medžiagą tyrė ir vertino LSMU MA Patologinės anatomijos klinikoje dirbantis kvalifikuotas gydytojas patologas. Formalino tirpalu fiksuotas odos ir poodžio biopatas buvo įlietas standartiniu būdu į parafiną ir dažytas hematoksilinu – eozinu 4 mikronų storio histologiniuose pjūviuose. Buvo atliktas imunohistocheminis dažymas su antikūnais prieš proteino geno produktą, PGP 9.5 (polikloninį triušio anti-PGP 9.5, Dako Cytomation). PGP 9.5 – neuronų citoplazmos baltymas, ekspresuojamas odos ir poodžio nervinėse skaidulose bei mielinizuotuose ir nemielinizoutuose periferinių nervų aksonuose, yra geras odos nervo terminalių ir aksonų degeneracijos žymuo. Atlikta 4 mikronų pjūvių deparafinizacija, antigeno atstatymas, inkubacija buvo vykdoma automatizuotai Ventana BenchMark XT imunohistocheminio dažymo moduliu pagal iVIEW DAB v3 procedūrą. Pirminio antikūno praskiedimas buvo 1:100. Šviesos mikroskopijos metu imunoteigiami nervai buvo skaičiuojami morfometriškai ploto vienetui mažiausiai dviejuose pjūviuose.

## IŠVADOS

1. Subjektyvius neuropatinius simptomus – sustingimą, nutirpimą kojose ar pėdose, nurodė keturi penktadaliai, dilgčiojimą ir deginančio pobūdžio skausmą – du trečdaliai pacientų su gliukozės toleravimo sutrikimu. Pusei pacientų nemalonūs jutimai kojose sustiprėdavo naktį. Objektivaus neurologinio tyrimo metu daugiau nei dviem trečdaliams pacientų nustatyta hiperalgezijs ir temperatūros hipoestezija kojose ar pėdose.
2. Lėtinio pobūdžio skausmas, dažniausiai lengvo ar vidutinio stiprumo, stebėtas dviem trečdaliams pacientų su gliukozės toleravimo sutrikimu. Daugiau nei du trečdaliai pacientų pavartotų skausmažodžių priklausė taškinio spaudimo, terminėi ir skausmo įvertinimo skalėms. Neuropatinį skausmą patiriančių pacientų kokybinį skausmo vertinimą galima suskirstyti į paviršinio ir gilaus skausmo parametrų grupes.
3. Viduriniojo nervo juntamųjų ir motorinių skaidulų distalinės latencijos prailgėjimas ir juntamųjų skaidulų laidumo greičio sulėtėjimas riešo srityje, odos blauzdos nervo ir šėivinio nervo motorinių skaidulų atsako amplitudės sumažėjimas statistiškai reikšmingai dažniau stebėtas pacientų su gliukozės toleravimo sutrikimu grupėje, lyginant su kontrolės grupe. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, tiriant kitų periferinių nervų laidumą, nestebėta. Sutrumpėjusi odos tylijo periodo trukmė, prailgėjusi pradinė latencija arba negauti atsakai statistiškai reikšmingai dažniau rasti pacientų grupėje. Stebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp lietimo, šilumos, šalčio, skausmo jutimų sutrikimo kojose ir odos blauzdos nervo amplitudės sumažėjimo bei tarp skausmo jutimo sutrikimo kojose ir odos tylijo periodo pokyčių.
4. Intraepiderminių skaidulų tankio sumažėjimas ar skaidulų išnykimas nustatyti daugiau nei keturiems penktadaliams pacientų su gliukozės toleravimo sutrikimu. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp skausmo jutimo sutrikimo kojose, odos tylijo periodo trukmės sutrumpėjimo, pradinės latencijos prailgėjimo arba negautų atsakų ir sumažėjusio ar išnykusio intraepiderminių skaidulų tankio. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp nervo laidumo ir intraepiderminių skaidulų tankio pokyčių nerasta.
5. Jautriausias polineuropatijos diagnostikos metodas gliukozės toleravimo sutrikimo metu yra odos ir poodžio biopsija, specifiskiausias – odos tylusis periodas (odos tylijo periodo jautrumas – 64 %, specifiskumas – 84 %, odos ir poodžio biopsijos jautrumas ir specifiskumas – atitinkamai 92 % ir 77 %). Mažiausiai jautrus metodas polineuropatijai, susijusiai su gliukozės toleravimo sutrikimu, nustatyti yra odos blauzdos nervo amplitudės sumažėjimas (31 %).