

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПОХОДКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЯКОИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Б. Б. Михов¹ и О. Колев^{1,2}

¹УМБАЛНП „Св. Наум“, Медицински университет – София

²Институт по невробиология, БАН – София

A STUDY ON GAIT IN PATIENTS WITH CERTAIN ENDOCRINE DISEASES

B. B. Mihov¹ and O. Kolev^{1,2}

¹Hospital of Neurology and Psychiatry “Sv. Naum”, Medical University – Sofia

²Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

Резюме. Ендокринната система влияе върху функцията на много органи и системи. Някои ендокринни заболявания увреждат нервната система и сензорните системи. Целта на настоящото проучване е да се установи променя ли се локомоториката при някои от най-често срещаните ендокринни заболявания: пролактином, акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм. При 4 групи пациенти с тези заболявания бе изследвана локомоториката и бе сравнена с тази при група здрави контроли. Тестът за оценка на походката се състоеше в локомоторно възпроизвеждане на зрительно запаметен път до определена цел, отстояща на 8 метра от изследвания, ситуирана в четири позиции спрямо изследвания: отпред, отзад, отляво и отдясно. При четирите изследвани групи наблюдавахме локомоторни нарушения в сравнение с контролната група. Статистически значими отклонения се отчетоха при болните с акромегалия и пролактином. Другите две групи болни с хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм също показаха, макар и по-слаби, патологични отклонения, но те не бяха със статистическа значимост. В заключение, настоящото проучване показва, че изследването на локомоториката може в различна степен да допринесе за обективизиране на уврежданията на нервната и вестибуларната система при тези групи ендокринни заболявания.

Ключови думи: ендокринни заболявания, локомоторни нарушения

Адрес за кореспонденция: Д-р Б. Б. Михов, УМБАЛНП „Св. Наум“, Медицински университет, ул. “Любен Русев” № 1, 1113 София

Summary. Endocrine system influences functions of many organs and systems. Certain endocrine disorders impair nervous system and the sensory systems. The aim of this study is to establish changes in locomotorics in some of the common endocrine diseases: prolactinoma, acromegalia, hypothyroidism and hyperthyroidism. Locomotorics was evaluated in 4 groups of patient and was compared to the group of healthy controls. Testing for assessment of gait included a locomotor reproduction of the visually memorized route to a defined target, localized on 8 meters away from the tested subject and situated in four positions to the tested subject: forwardly, backwardly, left-side and right-side. Statistically significant variations were found in the patients with acromegalia and prolactinoma. The other two groups, the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism, also showed milder pathological deviations, which, however, did not reach statistical significance. In conclusion, the present study demonstrated that evaluation of locomotorics can contribute at a different degree to the objectification of the nervous and vestibular systems in this group of endocrine diseases

Key words: endocrine diseases, locomotorics was

Address for correspondence: B. B. Mihov, MD, Hospital of Neurology and Psychiatry “Sv. Naum”, Medical University, 1 Lyuben Rusev Str., Bg – 1113 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Ендокринната система влияе върху функцията на много органи и системи. Някои ендокринни заболявания, увреждат нервната система (НС) и сензорните системи [1]. Например установено е, че захарният диабет причинява увреждания на зрителната, вестибуларната и слуховата система, както и на периферните нерви, синдром, наречен диабетна полиневропатия. При захарния диабет механизмът на увреда е директен върху нервната тъкан – кетоацидоза, и индиректен – нарушение на микроциркулацията (диабетна микроангиопатия), която от своя страна води до нарушение на трофиката на нервната тъкан и сензорните структури (диабетна ретинопатия) [2].

Рекис и сътр., 2015, описват повишена честота на световъртеж при болни с питуитарни хипофизни аденоми [11].

При акромегалия, при която има свръхпродукция на соматотропен хормон (СТХ), са описани симптоми като главоболие, акропарестезия и зрителни нарушения [3]. При хипофизния аденом обемният процес води до притискане на зрителния нерв, което причинява нарушение в зрението, стигащо до пълна загуба [4]. При хиперфункцията на щитовидната жлеза, характеризираща се с повишаване на секрецията на тиреоидните хормони, са описани обърканост, напрегнатост, тремор и емоционална лабилност [5]. При хипофункцията на щитовидната жлеза, която протича с недостатъчност в синтеза на тиреоидните хормони, се явяват симптоми като умора, сънливост, нарушена памет и намалена концентрация [5].

Една от важните функции на човека – локомоториката, се осъществява от интеграционни процеси, в които участват централната и периферната НС, вестибуларната и зрителната система. Вестибуларната система повлиява локомоториката главно посредством вестибулоспириалния път [6]. Зрителната система участва в регулиране на походката чрез зрителна обратна връзка – зрителния контрол. При намален или липсващ зрителен контрол ролята на пространствената ориентация във функцията на интеграционни процеси в мозъка за движение и собствено положение в околната среда става значима [7]. Вестибуларната система съществено допринася за ориентацията в пространството чрез участие в интеграционните процеси.

Уврежданията на организма, причинени от ендокринни заболявания в раните стадии са обратими, поради което от съществено значение е чрез функционални методи да се установи ранната дисфункция на важни физиологични процеси при ендокринна патология. Невната система и сензорните системи са особено чувствителни на про-

мени в хомеостазата. Затова чрез измерване на отклоненията на някои от функциите им може да се долови наличието на ранна патология. Освен за диагностиката, това ще допринесе и за по-адекватно терапевтично поведение и профилактика.

Целта на представеното проучване е да се установи променя ли се локомоториката при някои от най-често срещаните ендокринни заболявания: пролактином, акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвахме четири групи пациенти – с пролактином [пролактин-секретиращи тумори, микроаденоми с размер до 10 mm средна големина 7,2 mm (SD 1,9)], акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм. Изследвахме и контролна група здрави лица. Групите бяха сходни по възраст и пол (табл. 1).

Пациентите бяха диагностицирани клинично. При подбора им условие беше да нямат коморбидност. Трима пациенти от групата на пролактинома, двама от групата на акромегалията, един от хипотиреоидизма и двама от хипертиреоидизма съобщиха, че имат артериална хипертония, контролирана медикаментозно. Пациентите с пролактином са на лечение с допаминов агонист. Пациентите с акромегалия са лекувани с агонисти на допамините рецептори. Пациентите с хипотиреоидизъм са били на лечение с тиреомиметици, а тези с хипертиреоидизъм с тиреостатици. Пациентите и в четирите групи са в ремисия на заболяването.

На всички лица бе изследвана локомоториката. Тестът, който избрахме за оценка на походката, се състоеше в зрително запаметяване на очертан път до цел – очертана линия на пода с дължина 8 метра, завършваща с перпендикулярна отсечка, след което изследваните трябваше да достигнат до нея, ходейки със затворени очи. След като изследваните лица достигаха до определена точка, според тях целта, ние измервахме разстоянието от тази точка до реалната цел. Целта бе ситуирана в четири позиции спрямо изследвания: отпред, отзад, отляво и отдясно. Достигането до определена цел бе рандомизирано между участниците във всяка група.

В статистическия анализ на получените резултати бе използван вариационен анализ (количествени променливи): средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка. Освен това направихме и Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение. Използвахме и критично ниво на значимост – $\alpha = 0,05$. Нашата хипоте-

за следваше да се отхвърли, ако Р-стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването използвахме специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

Таблица 1. Състав на групите изследвани лица по възраст и пол

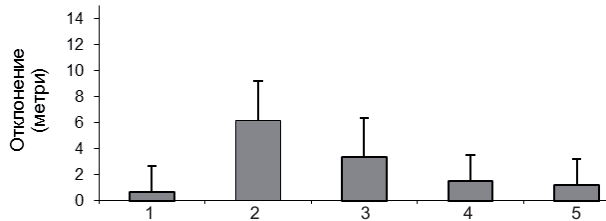
Група	Пол	Брой	Възраст (години)
			Средна възраст (\pm SD)
Здрави контроли	Мъже	12	48 (\pm 3,2)
	Жени	12	52 (\pm 3,5)
	Общо	24	50 (\pm 2,8)
Пролактином	Мъже	10	48,3 (\pm 3,1)
	Жени	14	52,7 (3,8)
	Общо	24	51,3 (\pm 3,6)
Акромегалия	Мъже	12	46,7 (\pm 2,5)
	Жени	12	50,6 (\pm 2,9)
	Общо	24	48,7 (\pm 2,7)
Хипотиреоидизъм	Мъже	12	48,7 (\pm 3,2)
	Жени	12	53,8 (\pm 3,9)
	Общо	24	51,3 (\pm 3,6)
Хипертиреоидизъм	Мъже	12	52,3 (\pm 1,7)
	Жени	12	54,9 (\pm 2,1)
	Общо	24	53,6 (1,8)

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от всяка локомоторна задача са сумирани поотделно за всяка група пациенти.

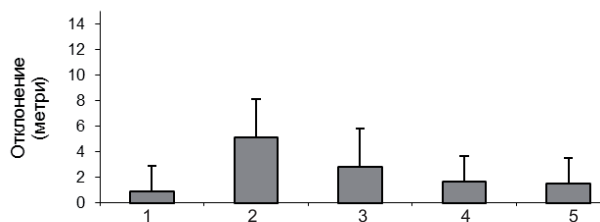
Средните отклонения при походка напред за всяка група, със стандартната грешка, са представени графично на фиг. 1. При здравите контроли средното отклонение от целта е 0,67 m. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 6,2 m. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ($p < 0,01$). При групата болни с пролактином средното отклонение е 3,3 m, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ($p < 0,05$). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонение е 1,5 m, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ($p > 0,05$). При групата болни с хипертиреоидизъм средното откло-

нение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,22 m, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ($p > 0,05$).



Фиг. 1. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка напред със затворени очи. 1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм

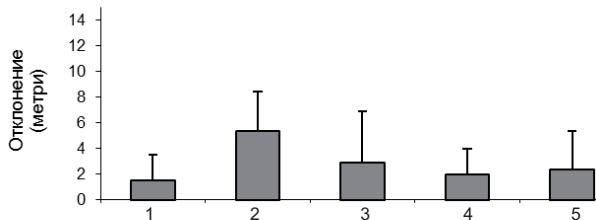
При походка назад всички групи изследвани лица показват по-голямо средно отклонение в сравнение с походката напред. Обобщените данни за отклоненията при походка назад са представени графично на фиг. 2. При здравите контроли средното отклонение от целта е 0,92 m. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 5,1 m. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ($p < 0,01$). При групата болни с пролактином на хипофизата средното отклонение е 2,7 m, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ($p < 0,05$). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонение е 1,65 m, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ($p > 0,05$). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,69 m, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ($p > 0,05$).



Фиг. 2. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка назад със затворени очи. 1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм

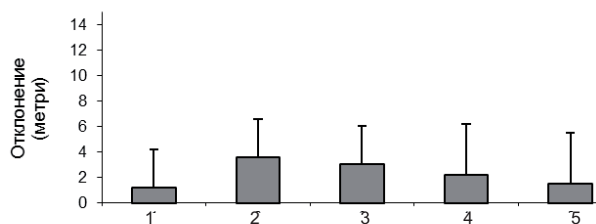
Обобщените данни за отклоненията при походка наляво са представени графично на фиг. 3. При здравите контроли средното отклонение от целта е 1,51 m, а при групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 5,4 m. В сравнение със здравите лица

отклонението е значително по-голямо ($p < 0,01$). При групата болни с пролактином средното отклонение е 2,8 m, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ($p < 0,05$). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонение е 2,1 m, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ($p > 0,05$). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,34 m, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ($p > 0,05$).



Фиг. 3. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка наляво със затворени очи. 1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм

Обобщените данни за отклоненията при походка надясно са представени графично на фиг. 4. При здравите контроли средното отклонение от целта е 1,23 m, а при групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 3,6 m. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ($p < 0,01$). При групата болни с пролактином средното отклонение е 3,0 m, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ($p < 0,01$). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонение е 2,2 m, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ($p > 0,05$). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,49 m, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ($p > 0,05$).



Фиг. 4. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка надясно със затворени очи. 1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване показва, че и при четирите изследвани групи ендокринни заболявания се установяват нарушения в локомоториката. Те се проявяват различно при различните нозологични единици. Факторът посока оказва влияние върху степента на локомоторните отклонения.

При походка напред те са най-силно изразени при акромегалия и при пролактином. При хипертиреоидизъм, както и при хипотиреоидизъм, отклоненията са незначими, макар да показват известна тенденция. При походка назад се наблюдава сходна тенденция на нарушения в локомоториката. Отново най-силно изразени са отклоненията при акромегалия и пролактином, докато при хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм нарушенията са несъществени. Тази тенденция се наблюдава и при походка наляво и надясно, но патернът на латералната локомоторика показва по-малки отклонения в сравнение с патерна на движение в предно-задна посока. И тук степента на отклонение по отношение на изследваните нозологични единици е сходна – по-голяма е при акромегалия и пролактином в сравнение с хипер- и хипотиреоидизъм.

Нашата хипотеза за установените патологични отклонения е следната. В случай на ендокринна патология, свързана с пролиферация на тъкан, от една страна, обемните процеси по чисто механичен път нарушават мозъчните функции. По този механизъм могат да се обяснят промените при аденом на хипофизата. Другият механизъм, по който могат да се обяснят установените локомоторни нарушения, е хормоналната дисфункция. Патогенетичният ефект на някои от хормоните в проучваните ендокринни заболявания, който вероятно участва в локомоториката, е установен в различна степен. При хипертиреоидизъм мозъчната кръвна циркулация и кислородната консумация нарастват. Нивата на глутамат дехидрогеназната и пируват дехидрогеназната активност в мозъка намаляват. Бета-адренергичните връзки намаляват. Мозъчните нива на серотонина, 5-hydroxyindoleacetic acid и субстанция P са нарушени. Броят на опиатните рецептори е повишен. Тиреоидните хормони засягат миелинизацията, затова тяхното повишаване води до оксидативни увреждания на миелиновата мембрана и олигодендроглиалните клетки. В мускулите се установява нарушаване в електричните отговори, нарушаване на енергийния метаболизъм и повишаване на чувствителността към бета-адренергичните стимули. При клинично изследване на експериментална тиреотоксикоза активността на оксидативните и гликолитичните ензими в скелетните мускули намалява с 20-37%. Намаляват се

мускулната маса на тялото и обемът на телесния протеин. Тиреоидните хормони имат силни въздействия върху митохондриалната оксидативна активност, синтеза и деградацията на протеините, чувствителността на тъканите към катехоламините, диференциацията на мускулните фибри, капилярния растеж и нивата на антиоксидантните ензими и състава им. Мускулите показват контрактилна слабост и липса на нормална контракционна способност. Пациентите са с ниски нива на карнитин.

При хипотиреоидизма мускулната контракция и релаксация са забавени, докато трайността им е удължена. Количеството на миозин АТФ-зата намалява. Намаляването на освобождаването и рекулмулацията на калция в ендоплазмения ретикулум може да намали релаксацията. В периферните нерви се наблюдава сегментна демиелинизация с намаляване на скоростта на нервната проводимост. Пациентите развиват полиневропатия със загуба на рефлексите и слабост. Наблюдава се намаляване на усещанията за вибрация, ставно-мускулна позиция и на усета за допир и натиск.

Тиреоидният дефицит може да увреди хипокампалната невrogenеза, диференциация и узряването в мозъка. Хипотиреоидизмът променя синоптичното предаване и пластичността в СА1 областта на хипокампа, което от своя страна може да е механизъмът, водещ до нарушаване в обучението и паметта.

По отношение на соматотропния хормон не е установен патогенетичният механизъм на увреждане на нервната тъкан, макар да има отделни находки. Например установена е при акромегалия автономна дисфункция, изразена с повишено пототделяне, притискане на нервите от тъканното разрастване и мускулна слабост [15]. Липсват данни и за патогенезата на увреждане на нервната система от смутената секреция на пролактин. Все пак най-общо можем да предположим, че промените в тези хормони повлияват вероятно или клетъчния метаболизъм, медиаторните процеси в нервните и/или нервно-мускулните синапси, или трофиката на нервната тъкан и свързаната с нея глия.

Клинични данни в подкрепа на настоящото проучване са установеният световъртеж и главоболие от Siddiqui и сътр., 2003, при акромегалия [9]. По-късно Dutta и сътр., 2015, също описват неврологичната находка – главоболие и друга неврологична симптоматика, при част от пациентите с акромегалия [10].

L. Torner, 2016, е описал влиянието на ПРЛ върху поведенческите реакции. Механизмът на действие на ПРЛ е свързването му към рецепторите на клетъчната повърхност [12].

Има данни също и от Levy и сътр., 2005, за неврологична находка при питуитарни тумори [13].

В заключение, представеното проучване показва, че изследването на локомоториката при ендокринно болни с акромегалия, пролактином, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм може в различна степен да подпомогне обективизирането на увреждане на нервната и вестибуларната система при тези заболявания.

Благодарност. Авторите благодарят на проф. С. Захариева и доц. А. Еленкова от УСБАЛЕ – ЕАД „Акад. Ив. Пенчев“ за помощта им в набирането на изследвания контингент пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bucurescu G. In Lorenzo N (ed.), Neurological Manifestations of Thyroid Disease. Medscape 2015, 17 Dec < <http://emedicine.medscape.com/article/1172273-overview> >
2. Singh VP, Khandelwal B, Sherpa NT. Psycho-neuro-endocrine-immune mechanisms of action of yoga in type II diabetes. *Anc Sci Life*, 2015, 35, 12-17.
3. Woo CC. Neurological features of acromegaly: a review and report of two cases. *J Manipul Physiol Ther*, 1988, 11, 314-321.
4. Enoksson P. A study of the visual fields with white and coloured objects in cases of pituitary tumour with especial reference to early diagnosis. *Acta Ophthalmol*, 1953, 31, 505-515.
5. Bucurescu G, Lorenzo N. Neurological Manifestations of Thyroid Disease Clinical Presentation. Medscape, 2005 < <http://emedicine.medscape.com/article/1172273-clinical> >
6. Glasauer S, Amorim MA, Vitte E, Berthoz A. Goal-directed linear locomotion in normal and labyrinthine-defective subjects. *Exp Brain Res*, 1994, 98, 323-35.
7. Melamed Y, Shupak A, Bitterman H. Medical problems associated with underwater diving. *N Eng J Med*, 1992, 326, 30-35.
8. Mulavara AP, Kofman IS, De Dios YE, et al. Using low levels of stochastic vestibular stimulation to improve locomotor stability. *Front Syst Neurosci*, 2015, 24, 117.
9. Siddiqui NI, Chowdhury KS, Rahman S, et al. A case of acromegaly. *Mymensingh Med J*, 2003, 12, 58-60.
10. Dutta P, Hajela A, Pathak A, et al. Clinical profile and outcome of patients with acromegaly according to the 2014 consensus guidelines: Impact of a multi-disciplinary team. *Neurol India*, 2015, 3, 360-368.
11. Pekic SI, Stojanovic M, Popovic V. Contemporary issues in the evaluation and management of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40, 307-319.
12. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol*, 2016, 30, 7-25.
13. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*, 2005, 128, 1921-1930.
14. Bucurescu G, Lorenzo N, (ed.), Neurological Manifestations of Thyroid Disease. Medscape 2015, 17 Dec.
15. Christopher J M. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74, 31-41.