

монів, що каталізує реакцію йодування тирозинових залишків в складі тиреоглобуліну та реакцію внутрімолекулярного з'єднання йодованих тирозинів з формуванням тироксину та трийодтироніну [1, 2]. За даними літератури, умовами ефективною акумуляції I-131 тиреоцитом є не тільки його захоплення клітиною, а й ефективний період напівжиття ізотопу. Цей період може зменшуватися під впливом кількох факторів, зокрема зниження процесу органіфікації йоду в результаті зменшення експресії тиреоїдної пероксидази. В результаті втрати раковими тиреоїдними клітинами цієї функції відбувається розвиток їх радіоїодорезистентності [4]. Проведені дослідження показали, що для карцином, які втратили здатність зв'язувати радіоїод, є характерним зниження мРНК тиреоїдної пероксидази [9]. Про залежність розвитку радіоїодорезистентності від втрати експресії ТПО свідчать також досліді з трансфекції гена цього ферменту в клітини пухлинних ліній, для яких він не є характерним. При цьому ці клітини стають здатними накопичувати радіоїод [10]. Все це свідчить про перспективність проведення порівняльних досліджень експресії тиреоїдної пероксидази в радіоїодорезистентних (РІРМ) та радіоїодочутливих (РІЧМ) метастазах. Цікаво, що всі нечисленні дослідження експресії ТПО проводились лише на гістологічному матеріалі метастазів [5, 6]. При цьому не було отримано жодних корисних у практичному плані результатів. Не було знайдено інформації щодо будь-яких досліджень цього ферменту в цитологічному матеріалі метастазів. Разом з цим, саме такі дослідження дають надію знайти маркери, які дозволили б прогнозувати поведінку пухлини ще на доопераційному етапі.

У даній роботі було проведено дослідження наявності та процентного вмісту тиреоїдної пероксидази в епітелії пунктів метастазів папілярного раку щитоподібної залози, резистентних до радіоїоду в порівнянні з метастазами, які накопичують радіоїод. Виявилось, що ТПО відсутня в епітелії більшості РІРМ (83%). В останніх 4 випадках процентний вміст клітин, в яких була виявлена тиреоїдна пероксидаза, складав від 6 до 22% (рисунок 1). У групі ж метастазів, які накопичували радіоїод, виявлена зовсім інша картина. В усіх 10 РІЧМ ТПО виявлялась в дуже високому проценті епітеліальних клітин (67–87%). Забарвлення клітин, які прореагували з антитілами до ТПО, було дуже інтенсивним та яскравим (рисунок 2а). Реакція спостерігалась у цитоплазмі та мембрані епітеліальних клітин пунктату. Забарвлені клітини були розташовані в епітеліальних пластах або ізольовано. Часто спостерігались епітеліальні пласти, всі клітини яких містили ТПО. Але інколи серед клітин пластів, які прореагували з антитілами до ТПО, зустрічались незабарвлені клітини (рисунок 2б). В більшості випадків ці клітини були крупнішими, ніж забарвлені, і мали більш чіткі межі. Можна припустити, що частина цих клітин містить цитокератин 17, оскільки клітини з цим антигеном часто мають саме такий вигляд та не містять йодпероксидазної активності [11]. Крім того, вміст клітин з цитокератином 17 в пунктатах РІЧМ приблизно відповідає вмісту клітин, які не реагують з антитілами до пероксидази.

Різниця між РІРМ та РІЧМ за процентним вмістом клітин, що реагують з антитілами до йодпероксидази, виявилась статистично вірогідною. Відповідно до непараметричного критерію Манна–Уїтні підтверджено альтернативну гіпотезу про наявні значущі відмінності (на рівні 0,001) між величинами показників двох груп ($p=0,000011$).

Визначення процентного вмісту клітин з ТПО в пунктатах метастазів папілярної карциноми ЩЗ може мати практичне використання. Це дозволить визначити статус метастазів, які з'явилися в післяопераційному періоді по відношенню до радіоїоду — чи є метастази радіоїодорезис-

тентними або радіоїодочутливими ще до використання цього РФП. Це, в свою чергу, допомагатиме клініцистам визначити оптимальну тактику лікування таких метастазів (радіоїодотерапія чи хірургічне лікування). Таким чином, простий метод визначення тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів може позбавити пацієнтів з РІРМ зайвих курсів радіоїодотерапії, а пацієнтів з РІЧМ — направити на радіоїодотерапію замість операції.

У даній роботі показано, що радіоїодонегативні метастази відрізняються від радіоїодочутливих метастазів папілярного раку ЩЗ за процентним вмістом тиреоцитів, які експресують тиреоїдну пероксидазу. Така різниця виявилась статистично вірогідною.

Визначення проценту клітин з тиреоїдною пероксидазою в пунктатах метастазів папілярної карциноми ЩЗ, які з'явилися у післяопераційному періоді, дозволить передбачити ефективність подальшої радіоїодотерапії ще до використання радіоїоду та обрати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія чи хірургічне лікування).

Література

1. Dunn J.T., Dunn A.D. // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 407–417.
2. Degroot L.J. // *Metabolism*. – 1977. – № 26. – P. 665–718.
3. Furuya F., Shimura H., Hideyo S. et al. // *Cancer*. – 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 2865.
4. Liu Ying Y., Marcel P., Stokkel L. et al. // *European J. Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154. – P. 525–531.
5. Pulcrano M., Boukheris H., Talbot M. // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 639–646.
6. Faggiano A., Caillou B., Lacroix L. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 203–211.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
8. <http://www.statsoft.ru/>
9. Mian C., Barollo S., Pennel G. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 68, № 1. – P. 108–116.
10. Huang M., Batra R.K., Kogai T. et al. // *Cancer Gene Ther.* – 2001. – Vol. 8, № 8. – P. 612–618.
11. Зелінська Г. В. Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду: дис... канд. біол. наук. – К., 2007. – 139 с.

Г.А. Зубкова, В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький, В.М. Рибальченко,
В.В. Марков, О.М. Яковенко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Радіологічна верифікація доклінічних форм гемодинамічних порушень у чоловіків з метаболічним синдромом та цукровим діабетом II типу

Radiology verification of pre-clinical forms of hemodynamic disorders in men with metabolic syndrome and type II diabetes mellitus

Summary. Investigation of the state of blood flow in lower extremities, kidneys, brain tissue, and testes of 85 men with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus aged 30–65 performed with scintillation homographic gamma-camera

ГКС-301Т (Orizon) showed that microangiopathy preceded macroangiopathy development and was diagnosed by radio-nuclide methods before appearance of clinical signs.

Key words: radionuclide angiography, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, lower extremities, diabetic nephropathy, cerebral blood flow, testes.

Резюме. Исследование состояния кровотока в нижних конечностях, почках, мозговой ткани и яичках 85 мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа в возрасте от 30 до 65 лет, выполненное на скинтилляционной томографической гамма-камере ГКС-301Т (СКТВ ОРИЗОН), показало, что у обследованных микроангиопатия предшествует развитию макроангиопатии и диагностируется радионуклидными методами еще до клинического проявления хронических диабетических осложнений.

Ключевые слова: радионуклидная ангиография, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, нижние конечности, диабетическая нефропатия, мозговой кровотока, яички.

Ключові слова: радіонуклідна ангиографія, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, нижні кінцівки, діабетична нефропатія, мозковий кровотік, яєчки.

Метаболічний синдром (МС) вважається головним чинником розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань [1, 2]. Характерним для МС є ураження дрібних судин — мікроангіопатій, які є патогенетичними чинниками хронічних ускладнень. Ранні стадії ангіопатій незавжди діагностуються при клінічному і лабораторному обстеженні хворих, однак тільки при ранній діагностиці та своєчасному лікуванні можливе уповільнення прогресування [3].

Спостерігається широке застосування інструментальних і радіологічних методів (УЗД, МРТ, КТ) для діагностики та контролю ефективності лікування судинної патології різних органів та систем [4]. Однак, незважаючи на великий прогрес останні десятиліття, методи радіонуклідної діагностики судинного кровотоку є недооціненими та маловживаними. Водночас використання у клінічній практиці скінтилляційних гамма-камер з комп'ютерною обробкою даних дозволяє помітно розширити можливості виявлення ранніх доклінічних стадій ангіопатій, а також об'єктивно оцінювати ефективність лікування судинних уражень нижніх кінцівок, нирок, печінки, мозку та інших органів у хворих з різною патологією [5].

Мета дослідження — вивчити можливості використання радіонуклідних методів для ранньої діагностики ангіопатій нижніх кінцівок, нирок, мозку, яєчок у чоловіків, хворих на МС та цукровий діабет (ЦД) II типу.

Обстежено 85 чоловіків з МС та ЦД II типу віком 30–65 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.

Комісаренка НАМН України». Дослідження виконувалися на скінтилляційній томографічній гамма-камері ГКС-301Т (СКТВ «Оризон») з низькоенергетичним коліматором загального призначення. Методом радіонуклідної ангіосцинтиграфії обстеженим досліджували стан кровотоку в нижніх кінцівках, нирках, мозковій тканині та яєчках.

У чоловіків з МС та ЦД II типу за наявності мікро-, макроангіопатій нижніх кінцівок спостерігається сповільнення швидкості повного артеріального кровотоку у ступнях за рахунок кровотоку в артеріолах та капілярах без істотних змін інших показників ангіограми. Відсутність порушень часу швидкого кровотоку вказує на задовільну прохідність магістральних судин. Це підтверджується даними літератури про те, що мікроангіопатія передують розвитку макроангіопатії, нейропатії та остеоартропатії. Вона спостерігається у хворих з МС і поглиблюється при прогресуванні до ЦД II типу [6, 7].

Аналіз показників ниркової гемодинаміки дозволив виявити суттєве збільшення часу кровотоку в капілярах нирок ($5,82 \pm 0,31$ с — у хворих на МС та ЦД II типу порівняно з $3,79 \pm 0,23$ с у контрольній групі; $p < 0,05$). Всі інші показники не відрізнялися вірогідно від аналогічних показників контрольної групи. Отримані дані свідчать про уповільнення кровотоку в капілярах у чоловіків, хворих на МС та ЦД на ранніх стадіях нефропатії. Можна констатувати, що мікроангіопатія спостерігається ще до клінічного прояву нефропатії та передують розвитку макроангіопатії [8].

Проведення ангіосцинтиграфії яєчок у чоловіків з МС та ЦД II типу підтвердило, що підйом та спад ангіографічної кривої був більш повільним, а в деяких хворих на протязі 1-ї хв спостереження не сталося виведення РФП. У обстежених пацієнтів спостерігали однотипні зміни: в обох яєчках у вигляді сповільнення кровотоку в судинах великого та середнього калібру (за даними показника часу швидкого кровотоку (ЧШК)), дрібного калібру (за даними часу повільного кровотоку, а також збільшення часу повного яєчкового кровотоку (ЧПЯК)) (таблиця 1). Проведені дослідження підтверджують наявність мікро- і макроангіопатій яєчок у чоловіків, хворих на МС та ЦД II типу зі статевими розладами. Зважаючи на те, що зменшення швидкості кровотоку в органі може призвести до гіпоксії тканини, можна передбачити їх певну роль у розвитку структурно-функціональних змін яєчок, і в подальшому в патогенезі статевих розладів. Сповільнення кровопостачання у статевих залозах чоловіків негативно впливає на статеву спроможність [9].

Найбільш виражені зміни мікроциркуляції у обстежених пацієнтів спостерігали при тривалості ЦД II типу більше 10 років. Однак вірогідного кореляційного зв'язку між тривалістю захворювання і показниками кровотоку не встанов-

Таблиця 1

Показники яєчкового кровотоку в чоловіків з МС та ЦД II типу зі статевими розладами за даними радіонуклідної ангіограми

Група обстежених	Статистич. показник	ЧПЯК		ЧШК		Чкк	
		ЛЯ	ПЯ	ЛЯ	ПЯ	ЛЯ	ПЯ
Контрольна, n = 12	M ± m	7,00 ± 0,51	7,14 ± 0,34	4,35 ± 0,46	4,35 ± 0,43	2,65 ± 0,71	2,84 ± 0,46
	P ₁			> 0,5			> 0,5
Хворі на МС + ЦД II типу, n = 33	M ± m	12,11 ± 0,98	11,41 ± 1,40	6,24 ± 0,54	6,01 ± 0,55	5,78 ± 0,58	5,40 ± 0,78
	P	< 0,001	< 0,002	< 0,02	0,05	< 0,002	< 0,01
	P ₁		> 0,5		> 0,5		> 0,5

Примітка. P — вірогідність порівняно з контрольною групою; P₁ — вірогідність порівняно лівого та правого яєчка; ЛЯ — ліве яєчко; ПЯ — праве яєчко.

Показники мозкового кровотоку у чоловіків з МС та ЦД II типу залежно від рівня артеріального тиску

Група обстежених	Стат. показник	ЧМК		ЧШК		Чкк		ПІК		ПВР	
		Півкулі									
		ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
Контрольна група, n = 12	M ± m	6,90 0,27	7,20 0,18	5,60 0,21	5,80 0,21	1,30 0,06	1,40 0,25	12,40 0,64	11,90 0,43	37,80 4,62	39,50 4,75
МС + ЦД II типу, рівень АТ нормальний, n = 26	M ± m P	8,50 0,28 < 0,001	8,90 0,37 < 0,001	5,60 0,33 > 0,5	5,70 0,34 > 0,5	2,90 0,33 < 0,001	3,20 0,34 < 0,001	9,60 0,38 < 0,001	9,30 0,38 < 0,001	52,30 4,23 < 0,02	54,70 3,28 < 0,02
МС + ЦД II типу, рівень АТ підвищений, n = 21	M ± m P ₁ P ₂	7,70 0,30 > 0,05 > 0,05	7,30 0,28 > 0,5 < 0,05	5,10 0,26 > 0,5 > 0,5	4,80 0,31 > 0,05 > 0,5	2,70 0,37 < 0,001 > 0,5	2,50 0,42 < 0,05 > 0,5	14,40 0,67 > 0,5 < 0,001	15,10 0,68 > 0,05 < 0,001	49,80 6,51 > 0,5 > 0,5	48,10 6,14 > 0,5 > 0,5

Примітка. ПП — права півкуля; ЛП — ліва півкуля; P — вірогідність різниці з контрольною групою; P₁ — вірогідність різниці з I групою хворих; P₂ — вірогідність різниці з II групою хворих.

лено. Можливими причинами змін показників кровотоку, які ми спостерігали в різних групах обстежених, можуть бути тяжкість і декомпенсація ЦД.

Серед багатьох чинників порушення кровообігу у хворих на МС та ЦД II типу рівень глікемії (гіпер- або гіпоглікемії) займає одне з провідних місць. Було доведено, що більшість серцево-судинних факторів ризику, таких як окиснення ліпідів низької щільності, тригліцериди, фактор VII ендотеліальна дисфункція значно посилюються при діабеті [10, 11] і безпосередньо знаходяться під впливом різкого збільшення глікемії. Вважають, що оксидативний стрес є одним з основних патофізіологічних ланцюгів між серцево-судинними захворюваннями та діабетом [12].

У обстежених хворих на ЦД вірогідно збільшується час мозкового кровотоку і час капілярного кровотоку, що вказує на уповільнення швидкості мозкового кровотоку переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції. Збільшення показника виведення радіонукліда може бути зумовлено як уповільненням відтоку крові, так і порушенням проникності судинної стінки. Середні показники часу кровотоку в судинах великого та середнього калібру та інтенсивності кровотоку не змінювались.

З метою визначення впливу артеріального тиску (АТ) на показники кровотоку, що особливо важливо для мозкового кровообігу, хворих розділили на дві групи. До першої групи ввійшли обстежені з нормальним АТ, до другої — хворі, в яких АТ був вище 140/85 мм рт.ст.

У хворих з нормальним АТ порівняно з умовно контрольною групою вірогідно збільшувалися показники часу мозкового кровотоку (ЧМК) і часу капілярного кровотоку (Чкк), показник виведення радіонукліда (ПВР) та зменшувався показник інтенсивності кровотоку (ПІК) (таблиця 2). Відомо, що порушення відтоку крові призводить до підвищення венозного тиску. Таким чином, у хворих з нормальним АТ уповільнення мозкового кровотоку може бути зумовлено, передусім, порушенням відтоку крові. У хворих з підвищеним АТ, порівняно з умовно контрольною групою, збільшувався лише показник Чкк.

Привертає увагу, що показник ПІК, який дозволяє виявити порушення деяких механізмів регуляції мозкового кровотоку змінювався неоднозначно у хворих із нормальним і підвищеним АТ.

У чоловіків з МС та нормальним АТ зміни у кровопостачанні виникають частіше за рахунок порушення функціонального стану дрібних артерій та вен. Водночас наявність артеріальної гіпертензії при МС є однією з провідних причин зміни мозкового кровообігу за рахунок порушення механізмів ауторегуляції тону судин.

Кореляційний аналіз між АТ і показниками мозкового кровотоку показав, що збільшення АТ у чоловіків з МС та ЦД II типу супроводжується збільшенням інтенсивності кровотоку в мозку, що може вказувати на схильність у обстежених хворих до порушення гематоенцефалічного бар'єру незалежно від початкового АТ [13].

Раннє виявлення ангіопатій може бути використано для своєчасного призначення препаратів, які покращують мікроциркуляцію та тонус судин із метою профілактики хронічних ускладнень метаболічного синдрому та цукрового діабету II типу, вибору оптимального методу лікування та оцінки його ефективності.

Література

1. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: навчальний посібник. — Київ — Чернівці. — 2005. — 185 с.
2. Standl E. // *Eur. Heart J.* — 2005. — 7 (D). — P. 10–13.
3. Оганов Р.Г. // *Международ. эндокринолог. журн.* — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 106–109.
4. Гогин Е.Е. // *Тер. архив.* — 2003. — № 4. — С. 5–7.
5. Ходарева Е.Н., Минхин С.Е., Фичурин З.С. и др. // *Тер. архив.* — 1992. — Т. 64, № 4. — С. 33–38.
6. Братусь В.В., Шуманов В.А., Талаева Т.В. // *Жур. АМН України.* — 2004. — Т. 10, № 4. — С. 646–670.
7. Sarafidis P.A., Whaley-Connell A., Sowers J.R. et al. // *J. Cardiometab. Syndr.* — 2006. — Winter. — Vol. 1, № 1. — P. 58–65.
8. Шестакова М. В., Дедов И.И., Мухин Н.А. и др. // *Пробл. эндокр.* — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 55–57.
9. Montorsi F., Briganti A., Salonia A. et al. // *J. Eur. Urol.* — 2003. — Vol. 44, № 3. — P. 360–364.
10. Малижєв В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С. та ін. // *Ендокринолог. та ендокринна. хірург.* — 2005. — Т. 1, № 10. — С. 3–25.
11. Kong A.P., Chan N.N., Chan J.C. // *Curr. Diabetes Rev.* — 2006. — Nov. — 2 (4). — P. 397–407.
12. Визур В.А., Березин А.Е. // *Укр. мед. часоп.* — 2008. — XI/XII. — С. 53–61.
13. McNell A., Rosamond W., Girman C. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Т. 28, № 2. — P. 385–390.