

Комплексне доплерокардіографічне дослідження пацієнток із РМФ дозволяє оцінити зміни клапанного апарату, вроджені та дегенеративні особливості малих структурних аномалій серця, стан його порожнин та внутрісерцевої гемодинаміки.

Для дівчаток з РМФ діастолічна дисфункція лівого шлуночка та зниження фракції його викиду відбувається на фоні підвищення рівня ангіотензину II та гіпострогенемії.

Література

1. Айрапетов Д.Ю. // *Акуш. и гинеко.* – 2008. – № 2. – С. 47–50.
2. Нечаева Г.И., Викторова И.И., Друк И.Н. // *Врач. дело.* – 2006. – С. 19–23.
3. Тарасова А.А., Гаврюшова А.П., Коровина Н.А. // *Педиатр.* – 2000. – № 5. – С. 42–46.
4. Амосова Е.Н. // *Лікування та діагностика.* – 2000. – С. 7–12.
5. Подзолков В.И. // *Мед. аспекты здоровья женщины.* – 2007. – № 1. – С. 9–13.
6. Визир В.А., Березин А.Е. // *Укр. мед. часопис.* – 2002. – № 1. – С. 109–120.

Г.В. Зелінська, Г.М. Кулініченко, С.В. Гулеватий, Ю.М. Божок, В.В. Марков, Г.Я. Устіменко

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

Кістозна дегенерація та цитокератин-17 як прогностичні фактори радіоїодорезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози

Cystic degeneration and cytokeratin-17 as prognostic factors of metastases radioiodine resistance in papillary thyroid carcinoma

Summary. To determine the correlation between radioiodine resistance and signs of cystic degeneration, the frequency of this signs in two groups of metastases was investigated. As cystic degeneration and cytokeratin-17 expression are independent prognostic factors of radioiodine resistance, it is recommended to use them simultaneously, which increases the accuracy of prognosis of radioiodine resistance of metastases of papillary thyroid carcinoma.

Key words: papillary thyroid carcinoma, cytological diagnosis, cytokeratin-17, radioiodine resistant metastases, cystic degeneration.

Резюме. С целью определения существования корреляции между радиоїодорезистентностью и признаком кистозной дегенерации было проведено исследование частоты встречаемости этого признака в двух группах метастазов. Поскольку кистозная дегенерация и экспрессия цитокератина-17 являются независимыми прогностическими факторами радиоїодорезистентности, рекомендуется их совместное использование, что повысит точность прогноза радиоїодорезистентности метастазов папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, цитокератин-17, радиоїодорезистентные метастазы, кистозная дегенерация.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, цитокератин-17, радіоїодорезистентні метастази, кістозна дегенерація.

Як відомо, в переважній більшості випадків папілярний рак щитоподібної залози (ЩЗ) ефективно лікують завдяки застосуванню терапії радіоїодом. Але в 7–30 % випадків таке лікування ускладнюється появою метастазів, резистентних до радіоїоду, які можуть виникати навіть після проведення тотальної тиреоїдектомії з наступною радіоїодотерапією [1–4]. Запізнення у виявленні метастазів різко погіршує рівні показників виживаності хворих на рак ЩЗ (РЩЗ) [5]. Тому дуже важливим є питання доопераційного прогнозування розвитку радіоїодорезистентних метастазів папілярної карциноми (ПК) ЩЗ з метою запобігти їх появі або своєчасно виявити. Таке прогнозування можливе при встановленні специфічних ознак радіоїодорезистентних метастазів ПК ЩЗ, виявлених при їх комплексному цитоморфологічному та імуноцитохімічному дослідженні, якому присвячена дана робота.

Ми використали матеріал, отриманий в результаті проведення тонкоіголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 8–40 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію у клініці НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України. Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах 22 метастазів ПК ЩЗ, виявлених до проведення тиреоїдектомії та пунктатах 35 метастазів папілярного РЩЗ, які виникли після проведення тотальної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії й були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду. Проведено аналіз патогістологічних висновків 77 пацієнтів з папілярною карциномою ЩЗ, виконаних в лабораторії патоморфології НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Май-Грюнвальда–Гімза [6].

Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом за допомогою МКАТ миші проти цитокератину-17 — клон Е3 (DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти γ -глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дозобарвлювали розчином гематоксиліну.

Статистичне опрацювання даних робили за непараметричним методом Колмогорова–Смирнова, Манна–Уїтні та методом кореляційного аналізу [7]. Розрахунки виконані з допомогою пакета Statistica 7.0.

За даними літератури, важливими чинниками прогнозу ефективності лікування радіоїодом вважаються вік, стать хворих, розмір первинної пухлини, наявність віддалених метастазів [8]. На жаль, ці ознаки не є специфічними для радіоїодорезистентності та навряд чи можуть бути чіткими факторами прогнозування цього явища.

Відомо, що серед метастазів ПК ЩЗ зустрічаються такі, що мають ознаки кістозної дегенерації [10].

Оскільки кістозна рідина займає певну частину об'єму новоутвору, можна припустити, що зв'язування радіоактивного йоду, а відповідно і ефективність їх лікування, будуть зменшені.

Ознаки кістозної дегенерації добре реєструються як на цитологічних препаратах, так і при патогістологічному дослідженні новоутворів ЦЦЗ. Тому ми вирішили порівняти за частотою виявлення кістозної дегенерації дві групи метастазів ПК: групу радіоїодорезистентних метастазів, що виникли після проведення тиреоїдектомії та курсу радіоїодотерапії і загальну групу метастазів, виявлених до проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії.

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено, що зв'язок між радіоїодорезистентністю та наявністю кістозної дегенерації зворотний та значущий (Фі-коефіцієнт кореляції дорівнює -0,5, тетракоричний коефіцієнт кореляції дорівнює -0,7). Цей феномен можна пояснити тим, що ферменти та антигени, які беруть участь у зв'язуванні йоду (йодпероксидаза, NaI-симпортер), присутні в мембранах тиреоцитів [11, 12], а не в кістозній рідині. Крім того, та частка маси лімфовузла, яка безпосередньо бере участь у зв'язуванні ізотопу в кістозно-дегенеруючих вузлах, буде меншою порівняно з метастазами однорідної будови. Саме тому кістозно-дегенеруючі метастази, найімовірніше, проявлятимуть радіоїодорезистентність.

Таким чином, визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктатах метастазів ПК ЦЦЗ, що виникли в післяопераційному періоді, можна використати для прогнозування їх радіоїодорезистентності і, відповідно, вибору тактики їх лікування (радіоїодотерапія чи хірургічне лікування). Той факт, що ознаки кістозної дегенерації легко визначаються на матеріалі ТАПБ, дозволяє запропонувати таке визначення, як прогностичний фактор радіоїодорезистентності метастазів ПК ЦЦЗ. З таблиці видно, що частота визначення кістозної дегенерації на цитологічних препаратах дещо вища, ніж її реєстрація на патогістологічних заключеннях. Це можна пояснити тим, що при пункційній біопсії новоутворів цитологічні ознаки (кістозна рідина з гемосидерофагами) можуть бути отримані з відносно невеликих кіст на початку процесу.

У наших попередніх дослідженнях показано, що експресія цитокератину-17 (ЦК-17) у клітинах ПК ЦЦЗ є прогностичним фактором радіоїодорезистентності [13]. З огляду на це бажано було визначити, чи є експресія ЦК-17 та наявність кістозної дегенерації

незалежними факторами прогнозу радіоїодорезистентності. З цією метою визначалась експресія ЦК-17 у двох групах метастазів, аналогічних тим, в яких досліджувалась наявність кістозної дегенерації. Різниця між двома групами за процентним вмістом клітин, що експресують ЦК-17, виявилася статистично вірогідною ($p = 0,000032$ за критерієм Манна-Уїтні та $p < 0,001$ за критерієм Колмогорова-Смирнова). Ці дослідження підтвердили наші попередні висновки про існування зв'язку між експресією ЦК-17 та радіоїодорезистентністю.

Кореляційний аналіз проявів кістозної дегенерації та експресії ЦК-17 у груп радіоїодорезистентних метастазів ПК ЦЦЗ показав, що вони виступають як незалежні фактори прогнозу нечутливості до радіоїодотерапії. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, який дорівнює — 0,03, свідчить про відсутність кореляційного взаємозв'язку між цими факторами ($p = 0,9$).

Застосування двох незалежних прогностичних факторів може, з одного боку, значно підвищити точність прогнозування радіоїодорезистентності, а з іншого — дозволити визначити її в тих випадках, коли один з факторів не проявляється в досліджуваних метастазах.

У даній роботі показано, що наявність кістозної дегенерації та експресія ЦК-17 є доопераційними прогностичними факторами радіоїодорезистентності метастазів ПК ЦЦЗ.

Оскільки ці два фактори проявляються незалежно, доцільне їх поєднане використання для більш точного визначення радіоїодорезистентності метастазів.

Література

1. Pacini F. // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 598–604.
2. Batge B. // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* – 1992. – № 421. – P. 521–526.
3. Lee M. C., Chung J. K., So Y. // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 40, № 6. – P. 986–992.
4. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. et al. // *World J. Surgery.* – 1994. – Vol. 13, № 4. – P. 600–604.
5. Энштейн Е. В., Олейник В. А., Сovenko Т. К. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2000. – № 1. – С. 53–54.
6. Лилли Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия.* – М.: Мир, 1969. – 645 с.
7. <http://www.statsoft.ru/>
8. Tesbrek T., Kisson D. // *Neoplasma.* – 1975. – Vol. 22, № 3. – P. 329–334.
9. Ruegger J. J., Hay I. D., Bergstahl E. J. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1988. – Vol. 67, № 3. – P. 501–508.
10. Wunderbaldinger P., Mukesh G., Peter F. et al. // *Amer. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 178. – P. 693–697.
11. Yamashita H., Noguchi S., Muracami N. et al. // *Acta Pathol. Jap.* – 1987. – Vol. 37, № 5. – P. 755–762.

Частота ознаки кістозної дегенерації, що зустрічається в загальній популяції метастазів папілярних карцином щитоподібної залози та в групі радіоїодорезистентних метастазів

Метастази	Наявність цитологічної ознаки	Наявність гістологічної ознаки	% метастазів з цитологічною ознакою	% метастазів з гістологічною ознакою
Загальна популяція	42	10	23	23
Радіоїодорезистентні	35	28	80	72

12. Nilsson M. // *Experim. Clin. Endocrin. Diabetes.* – 2001. – Vol. 109, № 1. – P. 13–17.
13. Зелінська Г. В. *Йодпероксидаза та цитоцератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоiodу: Автореф. дис... канд. біол. наук.* – К., 2007. – 139 с.

Г.А. Зубкова, Є.В. Лучицький, В.М. Славнов,
В.М. Рибальченко, В.Є. Лучицький,
В.В. Марков, С.В. Поспелов

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

Феномен гепаторенальної дисфункції у хворих на метаболічний синдром за даними радіонуклідних досліджень

Hepatorenal dysfunction in patients with metabolic syndrome according to radionuclide findings

Summary. Ukrainian scintillation tomographic gamma-camera GKS 301 T was used to investigate the functional state of the kidneys and liver in patients with metabolic syndrome (MS). In men with MS, inconsiderable delay in the kidney filtration function and significant delay of excretory function, according to renoangiography – significant delay of arterial in-flow time and a tendency to delay of venous out-flow time, were noted.

In patients with MS, pronounced disorder of excretory liver function, concentration and motor function of the gallbladder as well as hypofunction of Oddi's sphincter were revealed. The obtained findings suggest hepatorenal dysfunction in men with MS and necessity of timely drug correction of the revealed changes.

Key words: hepatorenal dysfunction, metabolic syndrome, radionuclide investigation.

Резюме. На отечественной сцинтилляционной томографической гамма-камере ГКС 301 Т изучено функциональное состояние почек и печени у больных с метаболическим синдромом (МС). Обнаружено, что у мужчин с МС наблюдается незначительное замедление фильтрационной функции почек и достоверное замедление экскреторной, по результатам реноангиографии — достоверное замедление времени артериального притока и тенденция к замедлению времени венозного оттока. У больных с МС выявлено выраженное нарушение экскреторной функции печени, концентрационной и моторной функции желчного пузыря, а также гипофункция сфинктера Одди. Полученные результаты свидетельствуют о гепаторенальной дисфункции у мужчин с МС и необходимости своевременной медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: гепаторенальная дисфункция, метаболический синдром, радионуклидное исследование.

Ключові слова: гепаторенальна дисфункція, метаболічний синдром, радіонуклідне дослідження.

Метаболічний синдром (МС) — це поєднання різних обмінних порушень і/або захворювань, які є чинниками ризику раннього розвитку атеросклерозу та його ускладнень [1, 2]. Метаболічний синдром може супроводжуватись ураженням двох основних органів — печінки та нирок, що може бути визначено як феномен гепаторенальної дисфункції. Механізми ураження нирок та печінки при МС є спільними — абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, порушення системи гемостазу і хронічне субклінічне запалення. Слід підкреслити, що вісцеральне ожиріння

нейроендокринного походження формується підвищеною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної системи [1–4]. Абдомінальна жирова тканина має високу метаболічну активність, вона є багатим джерелом вільних жирних кислот (ВЖК), які надходять до портальної системи печінки. У печінці під впливом ВЖК погіршується зв'язування інсуліну з рецепторами гепатоцита, що посилює інсулінорезистентність на рівні печінки, спричиняє зниження утилізації інсуліну печінкою і пригнічує інгібуючий ефект гормону на печінковий глюконеогенез. Патогенез розвитку жирової дистрофії печінки пов'язаний з дією ВЖК. У тканинах печінки зазначених хворих встановлено збільшення вмісту ВЖК, що може бути причиною порушення функціонального стану печінки, оскільки ВЖК хімічно дуже активні і здатні пошкоджувати біологічні мембрани органа. Клінічними, епідеміологічними і біохімічними дослідженнями встановлено зв'язок неалкогольного ожиріння печінки з печінковими проявами метаболічного синдрому.

З погляду біохімії накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів відбувається за умови, що швидкість утворення в печінці тригліцеридів перевищує швидкість їх утилізації (ліполіз тригліцеридів і подальше окиснення жирних кислот, включення ТГ до пре- β -ліпопротеїдів та їх секреція у кровотік). Жирова дистрофія печінки часто поєднується з дискінезіями жовчного міхура, особливо в разі жовчнокам'яної хвороби. Лікування і профілактика ураження нирок та печінки при МС на ранніх стадіях полягає в ретельній корекції метаболічних порушень, контролі АТ, тобто факторів, активно задіяних у патогенетичних механізмах розвитку судинних ускладнень.

Мета дослідження — вивчення ураження гепатобілярної системи та нирок у хворих на метаболічний синдром.

Застосовані такі методи дослідження — радіонуклідні дослідження функціонального стану внутрішніх органів хворих на МС.

Дослідження виконували на вітчизняній сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС 301 Т СКТБ «Оризон» з низькоенергетичним коліматором загального призначення, запис даних — за допомогою програми Antics (збирання радіодіагностичної інформації).

Сцинтиграфію та ангіографію нирок проводили за допомогою нефротропного препарату діетилен-триамінпентаацетату (ДТПА), міченого короткоживучим радіонуклідом ^{99m}Tc (технецієм), який виводиться із організму нирками; швидкість його виведення залежить від величини клубочкової фільтрації та виходу радіофармпрепарату (РФП) в екстрацелюлярний простір. Фільтраційну функцію нирок оцінювали за часом максимального накопичення радіоізотопу у нирках (Т max), екскреторну — за часом напіввиведення (Т 1/2). Для дослідження гепатобілярної системи використовували РФП «Мезида» виробництва «Радіопрепарат», змішаний за 30 хв до введення з ^{99m}Tc -пертехнетатом натрію. Обстежува-