

О.В. Булат

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

АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ТА ФУНКЦІЇ КАПІЛЯРІВ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме

У статті наведено результати дослідження ендотеліальної функції капілярів у молодих пацієнтів на тлі замісної супресивної гормонотерапії, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, у віддалені післяопераційні строки. **Матеріали та методи.** Було обстежено 60 хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, через 7-10 років після тиреоїдектомії. Структура та функція капілярів вивчалася за допомогою бінокулярного мікроскопа МБС-1. **Результати.** Структурні зміни капілярів проявлялися у звуженні або розширенні капілярних петель, а також у збільшенні кількості відкритих капілярів. Функціональні зміни капілярів полягали в наявності перикапілярного набряку, згладженості сосочкової лінії, зміні фону. Виявлені порушення можуть свідчити про переважання вазоконстрикторних або вазодилатуючих чинників у кровоносній системі та розглядатися як компенсаторний механізм, спрямований на підтримку внутрішнього гомеостазу. **Висновки.** Виявлені зміни структури та функції капілярів можуть свідчити про порушення судинної регуляції й розглядатися як предиктор раннього розвитку серцево-судинних порушень у таких пацієнтів.

Ключові слова

Рак щитоподібної залози, ендотеліальна дисфункція, морфологія капілярів.

На сьогодні понад чотири мільйони жителів України мають захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Існує тенденція до щорічного зростання патології цього органа, у тому числі онкологічного переродження. Більшість хворих, яким встановлено діагноз «рак щитоподібної залози», — це люди працездатного віку [1, 2].

Роль тиреоїдних гормонів в обмінних процесах організму беззаперечна. Окрім калоригенного ефекту, участі в розвитку ЦНС та росту організму, вони стимулюють синтез ферментативних білків, підвищують захват Са клітинами, збільшують концентрацію цАМФ, впливають на транспорт цукрів та амінокислот із клітинних мембран, збільшують чутливість тканин до катехоламінів, впливають на всі структури клітини та ядра.

Ключем до регуляції функції ЩЗ є тиреотропний гормон (ТТГ) — глюकोпротеїд, що продукується базофільними клітинами передньої частки гіпофіза.

Взаємодія між гіпофізом та ЩЗ підпорядкована механізмові зворотного зв'язку. Так, тиреоїдектомія супроводжується збільшенням вмісту ТТГ у крові. Нормалізація ж рівня T_3 - T_4 під впливом замісної терапії знижує рівні ТТГ у крові. Існують також дані про позагіпофізарний вплив ЦНС на ЩЗ, який здійснюється шляхом вегетативної іннервації.

© О.В. Булат

Беручи до уваги той факт, що підвищення рівня ТТГ є чутливим маркером гіпотиреозу, вимірювання його вмісту в крові вважається найліпшим способом діагностики гіпотиреоїдних станів.

Відомо, що розлади в роботі ЩЗ здатні істотно дезорганізувати стан серцево-судинної системи шляхом впливу на нейрогуморальну та гемодинамічну регуляцію, а також метаболічний обмін. За умови повної відсутності ЩЗ можна передбачити швидке виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ.

Наукові дослідження останніх років переконливо свідчать про те, що порушення в системі кровообігу можуть бути викликані змінами судинного тону та рецепторного апарату судин завдяки виникненню ендотеліальних розладів.

Ендотелій — найбільший орган в організмі людини й найбільший ендокринний орган, маса якого становить 2 кг, що в 5 разів перевищує масу серця. На сьогодні саме судини вважаються ключовою ланкою кровообігу, тоді як серце — орган, що керує кровообігом. Ендотелій — метаболічно активний орган, що має вибіркочувачу пасивну проникність. Основною функцією ендотелію є підтримка судинного гомеостазу. Анатомічна локалізація ендотелію між просвітом судин та гладенькими м'язами судин модулює вазомоторний тонус, ріст, тромбоз, запалення судин та оксидативний стрес.

Ендотелій формує бар'єр між кров'ю та тканинами, одночасно дозволяє крові проникати через тканини, ендотеліоцити являють собою як пасивний фільтр, так і метаболічно активну систему, що виділяє різні речовини в кров, а також усуває їх із крові, регулюючи таким чином місцевий гомеостаз.

Ендотелій виконує ендокринну, аутокринну, паракринну та інтракринну функції і бере участь у патогенезі практично усіх серцево-судинних захворювань, а також у розвитку запальних, аутоімунних та канцерогенних процесів [3, 4]. Саме ендотелій є місцем утворення чинників вазорелаксації та вазоконстрикції, співвідношення між якими зумовлює стан судинного тонусу [5, 6].

Зниження синтезу вазодилаторів поряд із збільшенням вазоконстрикторів не тільки впливає на судинний тонус, а й сприяє трансформації судинної стінки [7].

У попередніх досліджах доведено [8], що у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, виникають суттєві порушення з боку електричної активності серця та його вегетативної регуляції, що, у свою чергу, не може не позначитися на стані судин. Як вже зазначалося, саме периферичні судини на сьогодні вважаються вирішальною ланкою кровообігу, адже відомо, що саме на рівні капілярів відбувається обмін речовин між кров'ю та оточуючими тканинами. Оскільки кровеносні капіляри зовсім не мають м'язових елементів у складі своїх стінок, а складаються з одного шару плоских ендотеліальних клітин, саме тому капіляроскопія — інформативний метод у вивченні функції ендотелію. Проте в спеціальній медичній літературі посилань на вивчення функції ендотелію у хворих із патологією ЩЗ, а також прооперованих із приводу раку щитоподібної залози ми не знайшли.

Мета дослідження — оцінка ендотеліальної функції капілярних судин нижніх кінцівок у хворих на рак щитоподібної залози у віддалені післяопераційні строки на тлі супресивної терапії залежно від віку та тривалості захворювання.

Матеріали та методи

Для вивчення капілярного кровообігу використовувалася бінокулярний мікроскоп МБС-1. Обстеження проводилося на нігтьовому валику 1-го пальця нижніх кінцівок з урахуванням чинників: 1) функціональних змін капілярного кровообігу — фону, рельєфу сосочкового шару, наявності перикапілярного набряку; 2) структурних змін капілярів — розташування, довжини, форми і кількості капілярних петель, ширини просвіту капілярних браншів, наявності анастомозів, внутрішньокапілярного руху формених елементів крові.

Залежно від віку та тривалості захворювання було обстежено 60 хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози (через 5-7 років після операції), з яких 48 жінок і 12 чоловіків віком

від 15 до 40 років (середній вік $32,5 \pm 12,5$ року). Усім хворим у післяопераційному періоді було призначено супресивну дозу L-тироксину або еутироксу (у середньому — 175 мг).

Результати капіляроскопії у хворих порівнювалися з групою контролю та показниками в доопераційному періоді.

Більшість хворих (50 чоловік) скаржилися на прояви вегетосудинної дистонії (прискорене серцебиття в основному під час фізичних навантажень, запаморочення, задишка, підвищення артеріального тиску, екстрасистолія).

Результати та їх обговорення

Капіляроскопічна картина в осіб контрольної групи свідчила про відсутність структурних і функціональних змін капілярного кровообігу та характеризувалася прозорим блідо-рожевим фоном, сосочкова лінія була фестончастою, перикапілярний набряк був відсутній. Капілярні петлі (3-4 ряди) розташовувалися вертикально або дещо косо до поверхні і формою нагадували дамську головну шпильку або вісімку, артеріальна бранш капілярів була вужчою та коротшою за венозну, внутрішньокапілярний кровотік був рівномірним та безперервним, кількість капілярів — 12-15 у полі зору (рис. 1 а).

Зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, були верифіковані в більшості обстежених і залежно від виразності порушень структури і функції капілярів були класифіковані як незначні (I стадія), помірні (II стадія), виражені (III стадія).

У більшості хворих (55 пацієнтів) у віддалені післяопераційні терміни спостерігалися функціональні та структурні зміни капілярів від незначних до виражених.

У 29 хворих (I стадія) спостерігали порушення функції капілярів, яке полягало в незначній мутності фону та дещо згладженості сосочкової лінії. Також мали місце структурні порушення: кількість капілярних рядів — 2-3, спостерігалася незначна деформація капілярних петель, в основному на ділянці венозних браншів, порушення співвідношення діаметра капілярів проявлялося незначним звуженням або розширенням артеріальних та венозних частин як у декількох капілярних петлях, так і у всіх капілярах, капілярний кровотік був нормальним, прискореним або уповільненим, кількість функціонуючих капілярів лишалася в межах норми — 15-20 у полі зору (рис. 1 в).

Функціональні зміни капілярів у 18 хворих (II стадія) характеризувалися блідо-рожевим фоном, помірним або вираженим перикапілярним набряком, згладженою сосочковою лінією. Структурні зміни капілярів полягали в зменшенні кількості рядів капілярних петель, що проглядалися (1-2 ряди), капілярні петлі 1-го ряду були укороче-

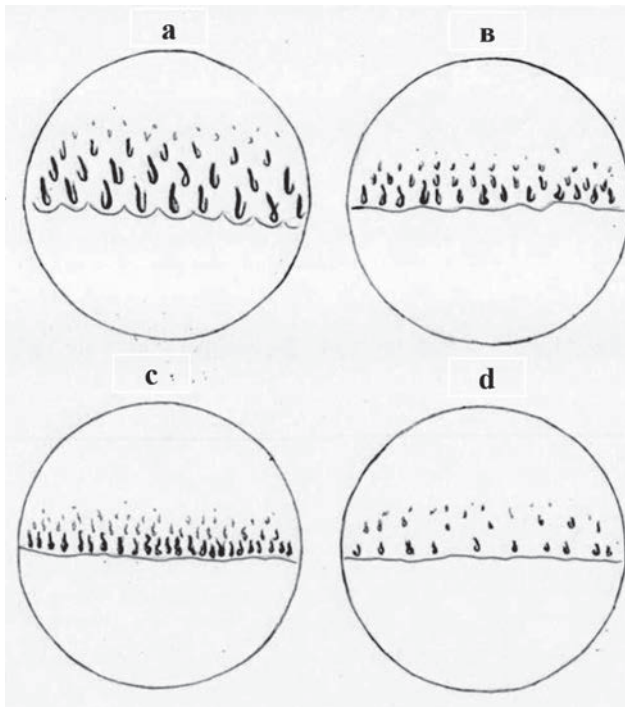


Рис. 1. Структурні зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, у віддалені післяопераційні строки на тлі приймання замісної супресивної гормонотерапії (а – норма; б – I стадія; с – II стадія; д – III стадія)

ними, помірно або значно звивистими, одна або обидві бранші капілярів були спазмованими, капілярний кровотік був уповільненим щільним або уповільненим переривчастим, в окремих капілярах проглядався стаз формених елементів крові, відмічалася збільшення кількості відкритих капілярів у полі зору — 20-25 (рис. 1 с).

У 8 хворих (III стадія) капіляроскопічна картина характеризувалася такими функціональними змінами: блідо-рожевим фоном, іноді з жовтуватим відтінком, сосочкова лінія була згладженою, перикапілярний набряк був від помірного до вираженого. Структурні порушення капілярів проявлялися місцями відсутності капілярних петель, так званими «прогалинами». Деякі капіляри були скороченими у вигляді крапок або ком. Збережені капілярні петлі були значно звивистими, в основному на ділянках венозних браншів, рух формених елементів крові в спазмованих капілярах не проглядався, у розширених венозних браншах відмічався стаз формених елементів крові, кількість відкритих капілярів у полі зору була 8-10 (рис. 1 d).

Виявлені зміни в структурі та функції капілярів можуть свідчити про те, що функція ендотелію у хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, була порушена порівняно з контрольною групою.

Таким чином, незважаючи на те, що хворі, прооперовані з приводу раку ЩЗ, пожиттєво приймають супресивні дози L-тироксину, все ж таки вони мають певні прояви гіпотиреозу, оскільки немож-

ливо повністю врахувати та простежити опосередковані механізми обмінних процесів в організмі таких хворих за умови повної відсутності щитоподібної залози.

Дані нашого дослідження свідчать про наявність функціональних змін капілярного кровообігу (наявність перикапілярного набряку, згладженість сосочкової лінії, зміна фону), що яскраво свідчить про ендотеліальну дисфункцію. Відомо, що ендотелій впливає на судинну проникність [9]. Проте при зниженні функції щитоподібної залози змінюється розподіл загального альбуміну в організмі. Високобілкові сполуки затримуються в тканинах, у серозних просторах акумулюється рідина, знижується лімфатичний кліренс інтерстиційних рідинних білків [10].

Структурні зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, що насамперед проявлялися у звуженні або розширенні капілярних петель та збільшенні кількості відкритих капілярів, можуть розглядатися як компенсаторний механізм задля забезпечення тканин організму киснем та іншими поживними речовинами та свідчити про переважання вазоконстрикторних або вазодилатуючих чинників у кровоносній системі.

У клініці та експерименті переконливо доведено, що гормони щитоподібної залози стимулюють як Ca^{++} АТФ-азну активність, так і просування Ca^{++} через клітинну мембрану завдяки змінам у кальцієвих каналцях. Існує також прямий, незалежний від ядерних рецепторів вплив гормонів ЩЗ на активність сарколемної Ca^{++} АТФ-ази. T_3 опосередковує специфічні зміни на рівні мРНК, яка координує Ca^{++} АТФ-азу [11]. Швидкість течії крові впливає на здатність ендотеліальних клітин сприймати напруження зсуву і викликає зсувну деформацію ендотеліальних клітин. Цю деформацію сприймають чутливі до розтягнення іонні канали ендотелію, що призводить до збільшення вмісту Ca^{++} в цитоплазмі та вивільнення NO. Оксид азоту, у свою чергу, знижує деформацію ендотеліальних клітин, а також ефективність дії іонних каналів і пригнічує механочутливість ендотеліальних клітин [12].

Таким чином, іонні канали відіграють важливу роль у регуляції судинного тонуусу. Потік Ca^{++} всередину клітини через потенціал-залежні, керовані резервом та активовані розтягненням кальцієві канали є головним джерелом активації резистентних артерій і артеріол. Як калієві та хлорні, так і кальцієві канали зумовлюють мембранний потенціал клітин [13].

На думку дослідників [14], зміни капілярів у хворих із патологією ЩЗ можуть пояснюватися наявністю васкуліту та ангіопатій, що розвиваються на тлі метаболічних змін, а також ушкодженням ендотелію під впливом імунних комплексів на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту.

У хворих, що зазнали тотальної тиреоїдектомії, за відсутності паращитоподібних залоз, незважаючи на екзогенне надходження кальцію (пре-

парати кальцію, вітамін D) та супресивну замісну гормонотерапію, може виникати дискоординація електролітного обміну, що призводить до судинної дисрегуляції.

На етапі впливу чинників ризику ендотеліальна дисфункція є ключовою, первинною і найбільш ранньою подією в розвитку судинних уражень і за багато років передує потовщенню інтими, чим зумовлює майбутні серцево-судинні події.

Виявлені в нашому дослідженні зміни морфології та функції капілярного русла можуть свідчити про порушення ендотеліальної функції судин у хворих, що зазнали тиреоїдектомії і протягом кількох років постійно приймають супресивні дози L-тироксину. Прояви ендотеліальної дисфункції в таких хворих можуть зумовлювати ранній прояв судинної дисфункції, зокрема вегетосудинної дистонії, гіпертонії, аритмії, що спостерігалось в більшості досліджуваних хворих.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, у віддалені післяопераційні строки спостерігається порушення структури та функції капілярів, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції і може розглядатися як компенсаторний механізм за умови зниженого метаболізму в тканинах організму.
2. Визначення стану ендотеліальної дисфункції, а також морфологічних змін капілярів як передвісників серцево-судинної патології може бути критерієм раннього розвитку атеросклеротичних уражень судин у молодих хворих на рак щитоподібної залози в післяопераційному періоді для удосконалення алгоритму довгострокового клінічного нагляду за цими хворими.

Список використаної літератури

1. Матасар И., Голубникова М., Водопьянов В. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // *Ліки України*. — 2002. — № 3. — С. 48-53.
2. Тронько М.Д., Терещенко В.П., Богданова Т.І. Рак щитовидной железы у дітей та підлітків України після Чорнобильської катастрофи // *Ендокринологія*. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 358-358.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ИАПФ // *Кардиология*. — 2001. — № 5. — С. 100-104.
4. Yamauchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T., Kobayashi T., Aihara H., Sakai S. et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters. Increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin-a receptor antagonist on survival and cardiac function // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2171-2176.
5. Бабаджан В.Д., Шевченко О.С., Немцова В.Д. Эндотелин и его роль в патогенезе артериальной гипертензии // *Укр. кардіол. журн.* — 1999. — № 6. — С. 70-77.
6. Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии // *Журн. АМН Украины*. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 39-53.
7. Поливода С.Н., Сычов Р.А., Соловьяк А.О. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: возможности терапевтической коррекции // *Здоров'я України*. — 2005. — № 15-16. — С. 31.
8. Зубкова С.Т., Булдигіна Ю.В., Варгатиї С.Я. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму у молодих хворих на рак щитоподібної залози у перед- і післяопераційному періодах // *Ендокринологія*. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 25-35.
9. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
10. Parving H.H., Hansen J.M., Nielsen S.L., Rossing N., Munck O., Lassen N.A. Mechanisms of edema formation in N. myxedema — increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 301, N9. — P. 460-465.
11. O'Doherty M.J., Coakley A.J. Drug therapy alternatives in the treatment of thyroid cancer // *Drugs*. — 1998. — Vol. 55, N6. — P. 801-812.
12. Ceccarelli C., Bencivelli W., Morciano D., Pinchera A., Pacini F. I131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N8. — P. 3512-3515.
13. Jackson W.F. Ion channels and vascular tone // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35 (part 2). — P. 173-178.
14. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N12. — P. 5076-5082.

Надійшла до редакції 27.08.2018

ANALYSIS OF STRUCTURE AND FUNCTION OF CAPILLARES IN PATIENTS WITH THYROID CANCER IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

O.V. Bulat

Abstract

The aim was to study the endothelial function of capillaries in young patients on the background of substitutive suppressive hormone therapy, who were operated for thyroid cancer in distant postoperative periods. **Material and methods.** Sixty patients were examined in 7-10 years after total thyroidectomy. The structure and function of the capillaries was carried out using the MBC-1 binocular microscope. **Results.** Structural changes in capillaries consisted in constriction or expansion of capillary loops, as well as in an increase in the number of open capillaries. Functional disorders were manifested by the presence of pericapillary edema, smoothing of the papillary layer, change in background. The revealed changes may indicate the prevalence of vasoconstrictive or vasodilative factors in the circulatory system and be a compensatory mechanism aimed to maintaining internal homeostasis. **Conclusions.** The revealed changes in the structure and function of capillaries may indicate a disorder of vascular regulation and be considered as a predictor of early development of cardiovascular disorders in such patients.

Keywords: thyroid cancer, endothelial dysfunction, morphology of capillaries.