

білковосинтезуючої функції печінки та іншого на фоні хронічної гіперглікемії. Ці дані підтверджувалися результатами кореляційного аналізу зв'язків рівня ІФР-3-ЗБ та тривалості ЦД ( $r = 0,238$ ,  $\rho = 0,039$ ), подібні зміни встановлено і для СТГ, рівень якого вірогідно збільшувався із зростанням тривалості ЦД ( $r = 0,240$ ,  $\rho < 0,001$ ).

Патологічні зміни компенсації вуглеводного обміну найбільшою мірою були пов'язані з порушенням продукції ІФР-1 (табл. 3), яка при збільшенні значення показника  $HbA_1$  понад 7,5 % вірогідно підвищувалася разом із величиною ІФР-3-ЗБ, і знижувалася разом з ним у групі зі значнішим ступенем компенсації ЦД (при  $HbA_1$  понад 9,5 %), що вимагає подальшого вивчення. Кореляційні зв'язки виявлено для ІФР-1 з показником  $HbA_1$  – негативний, слабкий ( $r = -0,194$ ,  $\rho = 0,048$ ) та з рівнем ІФР-3-ЗБ — позитивний, помірний ( $r = 0,368$ ,  $\rho = 0,001$ ). Тобто, погіршення компенсації вуглеводного обміну, очевидно, супроводжується зниженням рівня ІФР-1, який впливає, в свою чергу, на продукцію ІФР-3-ЗБ.

У дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, зберігається фізіологічна динаміка рівня ІФР-1 на фоні статевого дозрівання, хоча з тенденцією до його гіперпродукування в другій половині пубертату.

Реалізація ефектів СТГ у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, може бути інвертована через порушення продукції ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ на фоні тривалого перебігу хвороби та/або його подовженої декомпенсації.

## Література

1. Дедов И.И., Кураева Г.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2002. — 392 с.
2. Edge J.A., Hourd P., Hourd, Edwards R. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1989. — № 30 (4). — P. 413–420.
3. Cinaz P., Kendirci M., Kurtoglu S. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1996. — № 9 (4). — P. 475–482.
4. Cianfarani S., Bonfanti R., Bitti M.L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — № 85 (11). — P. 4162–4167.
5. Juul A., Bang P., Hertel N.T. et al. // *Ibid.* — 1994. — № 78 (3). — P. 744–752.
6. *Endocrinology of puberty*. J.M. Tanner, C.G. Brook, S.P. Blackwell. — 1981. — 210 p.
7. Rewers M., Pihoker C., Donaghue K. et al. // *Pediatric Diabetes*. — 2007. — № 8. — P. 408–418.

Т.С. Введенська, С.Х. Череватова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України», Харків

## Особенности внутрисердечной гемодинамики, регионального кровоснабжения и гуморальной регуляции у девочек-подростков с расстройствами менструальной функции

## The peculiarities of intracardiac hemodynamics, regional blood supply and humoral regulation in adolescent girls with menstrual function disorders

**Summary.** The analysis of intracardiac hemodynamics, regional blood supply and humoral regulation in adolescent girls with

menstrual function disorders demonstrated that the patients with opsomenorrhoea and secondary amenorrhoea (SA) had more frequent disorders of intracardiac hemodynamics and blood supply of uterus and ovaries than the patients with pubertate uterine bleedings. It was established that increase of plasma angiotensin II level is typical only for patients with SA and opsomenorrhoea against a background of reduction of functional capability of left ventricle and uterine blood supply.

**Key words:** adolescent girls, menstrual function, connective tissue dyspepsia, heart Doppler study.

**Резюме.** Аналіз внутрисердечної гемодинаміки, регіонарного кровоснабження і гуморального забезпечення дівчаток-подростків с расстройством менструальной функции показав, что пациентки с опсоменореей и вторичной аменореей (ВА) имели более частые, чем пациентки с пубертатными маточными кровотечениями, нарушения внутрисердечной гемодинамики и обеспечения кровенаполнения матки и яичников. Установлено, что повышение уровня ангиотензина II в плазме крови характерно только для пациенток с ВА и опсоменореей на фоне снижения функциональной способности левого желудочка и обеспечения кровенаполнения матки.

**Ключевые слова:** девушки-подростки, менструальная функция, дисплазия соединительной ткани, доплерография сердца.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, менструальна функція, дисплазія сполучної тканини, доплерографія серця.

У структурі загальної смертності серцево-судинна посідає провідне місце. Лікування кардіальної патології жінок у період менопаузи пов'язане зі складністю вибору ефективних гіпотензивних препаратів [1,2]. Подібність нейрогуморальної регуляції менструальної функції в дівчат-підлітків і жінок у менопаузі передбачає можливість виникнення порушень серцево-судинної системи в періоді пубертату з ризиком їх ускладнень у подальшому.

Дисплазія сполучної тканини, на фоні якої в дівчат-підлітків часто виникають розлади менструальної функції (РМФ), є чинником, що ускладнює й екстрагенітальну патологію [3, 4]. Гормональні зсуви, що відбуваються в дівчат з РМФ, особливо зниження естрогенів, вносять істотний вклад у патогенез захворювань серцево-судинної системи (ЗССС). Як відомо, естрогени стимулюють систему ренін—ангіотензин II—альдостерон (СРАА), що може сприяти підвищенню артеріального тиску як унаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові, так і в результаті спазму судин, викликаного ангіотензином [1]. При цьому виникають порушення забезпечення кровопостачання матки й яєчників, що може ускладнювати РМФ. Відомо також, що альдостерон втягнутий у патогенез ЗССС, оскільки стимулює вироблення у стінці судин колагену і проліферацію гладком'язових клітин, сприяючи розвиткові структурних необоротних змін у судинах. Аналогічні структурні зміни, що відбуваються в стінці серця, сприяють підвищенню жорсткості міокарда та розвиткові його діастолічної дисфункції. В здорових жінок підвищення концентрації ангіотензину II веде до зменшення секреції реніну в нирках завдяки механізму негативного зворотного зв'язку, внаслідок чого відбувається незначне підвищення ангіотензину II й альдостерону [1, 2, 5]. Такі чинники, як маткова кровотеча, втрата натрію, зневоднювання призводять до зниження артеріального тиску та зменшення перфузії нирок кров'ю, що в свою чергу,

збільшує виділення реніну клітинами юкстагломерулярного апарата. Під дією підвищеної активності реніну відбувається перетворення ангіотензину I, синтезованого в печінці, в ангіотензин II, який стимулює продукцію альдостерону. Вважають, що існує зворотний негативний зв'язок, через який ангіотензин II і альдостерон пригнічують виділення реніну. Незважаючи на те, що в сучасній літературі добре висвітлено питання особливостей регуляції і формування серцево-судинної системи в жінок, у дівчат-підлітків його вивчено недостатньо.

Метою дослідження стало виявлення особливостей внутрісерцевої динаміки, регіонарного забезпечення органів малого таза і гуморальної активації в дівчат-підлітків із РМФ. Було обстежено 55 дівчат віком 15–18 років з РМФ.

Першу групу склали 30 пацієнок з опсоменореєю I, II ступенів і вторинною аменореєю, а другу — 25 з пубертатними матковими кровотечами (ПМК). Групу контролю склали 25 дівчат того самого віку з нормальним статевим розвитком, регулярним менструальним циклом і менструальним віком не менше 1 року. Всім пацієнткам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) серця і судин малого таза, а також оцінювали активність СРАА. Дослідження серцево-судинної системи і судин малого таза проводили на цифровій системі ультразвукової діагностики SA-8000 Live, фірми Medison (Корея). Оцінювали такі параметри: стандартні ехо-КГ показники, швидкості трансмітрального кровотоку (Е, А, см/с), діастолічну функцію лівого шлуночка (DT, JVRT, с), систолічну і діастолічну швидкості наповнення судин яєчників і матки, їх систоло/діастолічне співвідношення (Ratio) та індекс резистентності. У дослідження СРАА входило вивчення активності реніну плазми, ангіотензину II і концентрації альдостерону в периферичній венозній крові за допомогою радіоімунологічних наборів фірми Immunotche. Результати статистично обробляли параметричними методами з використанням програми SPSS17.

У більшості пацієнок обох груп виявили ознаки диспластичної кардіопатії при відсутності кардіальних скарг. Так, ідіопатичний пролапс мітрального клапана I–II ступеня з вираженими міксематозними змінами стулок частіше виявляли в 1-й групі, ніж у 2-й (63,3 %  $\pm$  8,8 %, проти 12,0 %  $\pm$  6,6 %,  $p < 0,05$ ); частість пролапсу трикуспідального клапана була вище в дівчат 1-ї групи (46,7 %  $\pm$  9,1 %, проти 8,0 %  $\pm$  5,5 %,  $p < 0,01$ ).

Пролапси стулок легеневої артерії (30 %), аорти (6,7 %) і атріовентрикулярну регургітацію (20 %) реєстрували тільки в пацієнок 1-ї групи. Розширення порожнини лівого шлуночка вірогідно частіше відзначали в 1-й, ніж у 2-й (20,0 %  $\pm$  7,3 %, проти 3,3 %  $\pm$  13,3 %,  $p < 0,01$ ), а розширення порожнини правого шлуночка — майже в кожній 4-ї пацієнтки обох груп. Розширення кореня аорти і лівого передсердя мало місце в 10,0 % дівчат-підлітків 1-ї групи.

Як показали результати проведеного дослідження, зниження фракції викиду лівого шлуночка нижче 55 % було характерним тільки для пацієнок 1-ї групи. У 20 % з них знижувалася швидкість піку Е, збільшувався пік А, а в 32 % дівчат із пубертатними матковими кровотечами виявили їх підвищення. В пацієнок 1-ї групи швидкість піку А зростала на 25 % від вихідної, а для дівчат 2-ї групи це співвідношення не змінювалося. Уповільнення передсердної систоли відзначали в 20 % підлітків тільки 1-ї групи. Зниження пульсового кровонаповнення матки частіше виявляли в 1-й, ніж у 2-й групі (66,7 %  $\pm$  7,9 %, проти 12,0 %  $\pm$  6,6 %,  $p < 0,05$ ), як і підвищення індекса резистентності судин матки (36,7 %  $\pm$  8,8 %, проти 4,0 %  $\pm$  4,0 %,  $p < 0,05$ ). Уповільнення венозного відтоку (Ratio) мало місце в третині пацієнок 1-ї групи (30 %) та в поодиноких випадках — 2-ї (4,0 %). Зниження пульсового кровонаповнення яєчників спостерігали в третині пацієнок обох груп. Зниження індекса резистентності (30 %) і уповільнення венозного відтоку виявили в дівчат 1-ї групи та в поодиноких випадках (4,0 %) — 2-ї.

Було встановлено, що активність реніну плазми і концентрація альдостерону сироватки крові в дівчат обох груп не відрізнялася від такої в здорових пацієнок. Разом з тим, у дівчат 1-ї групи підвищувався ангіотензин плазми (55,3  $\pm$  5,1 пмоль/л, проти 22,3  $\pm$  6,6 у здорових пацієнок,  $p < 0,05$ ).

Було встановлено, що практично в усіх дівчат з підвищеним рівнем ангіотензину II знижувалася фракція викиду лівого шлуночка нижче 50 % і уповільнювалася передсердна систола ( $\geq 0,07$  с), та що майже в більшій половині підлітків з підвищеним рівнем ангіотензину II мало місце зниження пульсового кровонаповнення матки і уповільнення венозного відтоку. В пацієнок із ПМК така залежність була відсутня.

Отримані дані свідчать про високу частість дисплазії сполучної тканини серця в дівчат із РМФ. Однак виражені порушення внутрісерцевої гемодинаміки характерні для пацієнок з опсоменореєю різного ступеня і вторинною аменореєю. Встановлено, що зниження еластичності міокарда лівого шлуночка в поєднанні з порушенням забезпечення кровонаповнення матки і яєчників характерне також для пацієнок з опсоменореєю і вторинною аменореєю. Підвищення рівня ангіотензину II відзначали в пацієнок 1-ї групи при зниженні фракції викиду лівого шлуночка і порушенні судинного забезпечення матки за типом спазму. Підвищення рівня ангіотензину II в таких пацієнок, певне, свідчить про більш виражені судинні порушення напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів, яке виникає внаслідок відсутності менструацій.

Таким чином, морфофункціональні особливості серця дівчат із РМФ свідчать про високу частість дисплазії сполучної тканини цього органа. Порушення внутрісерцевої і регіонарної гемодинаміки характерніші для пацієнок з опсоменореєю та вторинною аменореєю. Поєднання діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зниження його фракції викиду і підвищення

рівня ангіотензину II плазми характерне для дівчат з опсоменореєю і вторинною аменореєю.

### Література

1. Сметник В.П. *Климактерий и менопауза*. — М., 2003. — 250 с.
2. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верецагин Г.Н. // *Клин. мед.* — 2002. — № 4. — С. 48–51.
3. Клеменев Л.В. // *Там же* — 2004. — № 10. — С. 4–7.
4. Тарасова А.А., Гаврюшова А.П., Коровина Н.А и др. // *Педиатр.* — 2000. — № 5. — С. 42–46.
5. Oelkers W.K. // *Steroids.* — 1996. — № 61. — P. 77–100.

Г.В. Зелінська

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

### Доопераційне прогнозування радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози Pre-operative prognosis of radioresistant metastases of papillary thyroid cancer

**Summary.** The data about cytomorphological and immunocytochemical peculiarities of the cells of radioiodine resistant metastases of papillary thyroid cancer are reported. A method of preoperative prognosis of radioiodine resistance of this cancer metastases based on determining the percentage of the cells with cytokeratin-17 in the primary tumor punctate was suggested.

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

**Резюме.** Представлены данные о цитоморфологических и иммуноцитохимических особенностях клеток радиоїодорезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Предложен метод дооперационного прогнозирования радиоїодорезистентности метастазов такого рака на основе определения процента клеток с цитокератином-17 в пунктатах первичных опухолей.

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

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

Хоча радіоїодотерапія є ефективним методом лікування диференційованого раку щитоподібної залози (РЩЗ), за даними літератури, при такому лікуванні в 7–35 % випадків з'являються метастази, резистентні до радіоактивного йоду [1]. У таких метастазах клітини папілярного та фолікулярного раків не спроможні зв'язувати радіоїод, або втрачають з часом цю здатність. Йодорезистентність ставить пацієнтів з раком (РЩЗ) в загальний ряд з хворими на пухлини інших локалізацій, для яких не існує такого специфічного ефективного лікування. Саме такі метастази можуть неконтрольовано поширюватися в організмі та зумовлювати смерть хворих на РЩЗ. З огляду на це актуальним є питання раннього прогнозування на доопераційному етапі появи радіоїодорезистентних метастазів папілярного РЩЗ. Тому перспективним напрямком цитологічних досліджень є визначення морфологічних та імуноцитохемічних особливостей клітин таких метастазів з метою визначення ознак, що дозволяли б прогнозувати їх появу.

У роботі використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, що проходили обстеження та хірургічне лікування в клініці НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України. Вік пацієнтів становив 8–40 років. Морфологічні та імуноцитохемічні дослідження проведено на матеріалі 60 радіоїодорезистентних метастазів папілярних карцином ЩЗ. Ретроспективний аналіз імуноцитохемічних досліджень з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до цитокератину-17 (ЦК-17) був проведений на матеріалі 32 папілярних карцином ЩЗ.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Май-Грюнвальда–Гімза [2].

Імуноцитохемічні дослідження проводили непрямым імунопероксидазним методом [3] за допомогою МКАТ миші проти антигенів: тиреоглобулін — клон ДАК-Тg 6 (DakoCytomation, Данія), цитокератин-17 — клон Е3 (DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохемічної реакції, ядра клітин дофарбовували розчином гематоксиліну.

Статистично опрацьовували дані за непараметричним методом Колмогорова–Смирнова [4] та Манна–Уїтні [5].

Запідприємств у виявленні метастазів різко погіршує показники виживання хворих на РЩЗ [6]. Тому дуже важливим є питання прогнозування розвитку радіоїодонегативних метастазів з метою можливого запобігання їх появі або своєчасного виявлення. За даними літератури, важливими чинниками прогнозу ефективності лікування радіоїодом вважають вік, стать хворих, розмір первинної пухлини, наявність віддалених метастазів [7].

У літературі є окремі натяки відносно морфологічних чинників прогнозу успіху лікування пацієнтів з РЩЗ. Так, за даними деяких авторів, прогностичним чинником може виступати тип пухлини. Найнебезпечнішими в прогностичному плані вважають інсулярну карциному, а також окремі варіанти папілярного тироїдного раку — висококлітинний, стовбчато-клітинний та дифузно-склерозивний. І навпаки, прогностичним чинником успішного лікування радіоїодом вважають наявність фолікулів, колоїд яких містить тироглобулін та тетраїодтиронін [8]. Між тим, наші імуноцитохемічні дослідження тироглобуліну в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів, як і дані досліджень розподілу тироглобуліну на гістологічному матеріалі показали, що зменшення вмісту, або відсутність імунореактивного тироглобуліну в метастазах папілярних карцином, як не дивно, не корелює з їх здатністю зв'язувати радіоїод.

Деякі науковці вважають, що до йодо накопичення здатні новоутвори, в структурі яких присутні фолікули,