

тривалості ЦД та періоду пубертату, але підвищений рівень АтТГ може відбивати загальну тенденцію до підсилення антитілоутворення при ЦД 1 типу у дітей та підлітків.

Отримані дані про динаміку рівня антитіл до антигенів β -клітин та інсуліну залежно від стадії пубертату та тривалості хвороби виявилися дещо суперечливими щодо показника ІАА, величина якого незначно зростала протягом часу після маніфестації ЦД 1 типу і знижувалася зі зростанням ступеня статевої зрілості. У зв'язку з цим проведений аналіз антитілоутворення щодо антигенів β -клітин та інсуліну залежно від стадії пубертату у хворих в однаковою тривалістю ЦД (рис. 3).

Встановлено, що при тривалості ЦД 1–5 років рівень антиінсулінових антитіл був найвищим у досліджуваних препубертатного та раннього пубертатного віку ($(7,4 \pm 13,5)$ Од у I групі, $(4,8 \pm 11,7)$ Од у II групі та $(4,4 \pm 5,6)$ Од у III групі), вірогідно знижуючись із зростанням ступеня статевої зрілості ($(2,5 \pm 4,9)$ Од у IV групі та $(0,8 \pm 0,7)$ Од у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,039$). Ці зміни повторювались і при більшій тривалості хвороби, але при нижчих рівнях показників ($(4,0 \pm 5,6)$ Од у I групі, $(2,6 \pm 2,8)$ Од у II групі та $(3,5 \pm 4,5)$ Од у III групі) порівняно з $(1,2 \pm 1,9)$ Од у IV групі та $(0,6 \pm 0,5)$ Од у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,043$).

Щодо рівня GAD, то він дійсно відрізнявся значними коливаннями і досить високими величинами, особливо в період пубертату ($(7,0 \pm 13,0)$ Од — у II, $(4,6 \pm 6,0)$ Од — у III, $(7,9 \pm 16,3)$ Од — у IV групі та $(9,1 \pm 17,4)$ Од — у V групі за Таннер) порівняно з величиною показника I групи ($(3,4 \pm 4,2)$ Од, $r_{K-U} = 0,057$). Однак ці зміни були характерними переважно для раннього періоду хвороби (1–5 років), а при збільшенні її тривалості (5–10 років) підвищення рівня GAD зберігалось лише в II–III групах ($(4,9 \pm 12,6)$ Од у II групі, $(3,2 \pm 4,1)$ Од — у III) при нижчих його величинах узагалі ($(2,5 \pm 2,3)$ Од у I групі, $(2,0 \pm 2,3)$ Од у IV групі та $(2,5 \pm 0,9)$ Од у V групі).

Рівень ІА2 при тривалості ЦД 1–5 років меншою мірою залежав від стадії пубертату, але в III групі відзначалось його підвищення до $(6,1 \pm 7,4)$ Од порівняно зі значеннями показників інших груп ($(3,6 \pm 3,5)$ Од — у I групі, $(2,7 \pm 2,6)$ Од — у II, $(3,1 \pm 4,7)$ Од — у IV та $(3,6 \pm 4,6)$ Од — у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,068$). При більшій тривалості хвороби рівень ІА2 узагалі був нижчим та не залежав від ступеня статевої зрілості хворих.

Отже, зі збільшенням тривалості ЦД рівень специфічних продіабетичних антитіл узагалі зменшується, однак рівень антитіл до GAD відрізняється більшими індивідуальними коливаннями та досить високими величинами, особливо в період пубертату.

Продукція антиіроїдних антитіл не залежить від тривалості ЦД 1 типу та ступеня статевої зрілості хворих дітей і підлітків.

Література

1. Трофименко В.Ф., Злобина Е.В., Лебедев Н.В. и др. // Пробл. эндокринологии. – 1994. – Т. 40, № 2. – С. 18–21.
2. Savola K., Sabbah E., Kulmala P. et al. // Diabetol. – 1998. – Vol. 41, № 11. – P. 1293–1297.
3. Elkadhi A., Khelifi N., Abid A. et al. // Tunis Med. – 2002. – Vol. 80, № 5. – P. 281–285.
4. Zalone M.M., Catalfamo E., Pietropaolo S.L. et al. // Metab. – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 25–29.
5. Mantovani R.M., Mantovani L.M., Dias V.M. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 20, № 6. – P. 669–675.
6. Karavanaki K., Kakleas K., Paschali E. et al. // Horm. Res. – 2009. – Vol. 71, № 4. – P. 201–206.
7. Leposavic G., Perisic M. // Neuroimmunomodulat. – 2008. – Vol. 15, № 4–6. – P. 290–322.
8. Ahmed S.A., Hissong B.D., Verthelyi D. et al. // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107, № 10. – Suppl. 5. – P. 681–686.

Т.С. Введенська, С.Х. Череватова

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

Морфофункціональні та гуморальні особливості серця в дівчаток із розладами менструальної функції

Morphofunctional and humoral peculiarities of the heart in girls with menstrual function disorders

Summary. One hundred teen-age girls with menstrual function disorders were examined with the purpose to reveal morphofunctional peculiarities of the heart and its humoral supply. Echocardiographic and Dopplerometric parameters of the heart were analyzed. Immunoradiological method was used to analyze the parameters of activity of renin-angiotensin II-aldosterone system, blood serum estradiol and testosterone concentration. Frequent disorders of the cardiovascular system in girls with MFD suggest connective tissue dysplasia and are responsible for dysplastic cardiomyopathy. It was established that in girls with MFD intracardiac blood flow disorders occur against a background of increased level of angiotensin II and reduced estradiol concentration.

Key words: adolescents, menstrual function disorders, connective tissue dysplasia, Doppler investigation of the heart and small vessels, estrogens.

Резюме. С целью выявления морфофункциональных особенностей сердца и его гуморального обеспечения обследовано 100 девушек-подростков с расстройствами менструальной функции (РМФ). Анализировали эхокардиографические и доплерометрические показатели сердца. С использованием радиоиммунологического метода оценивали показатели активности системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон, концентрации в сыворотке крови эстрадиола и тестостерона. Частые нарушения сердечно-сосудистой системы у девушек с РМФ свидетельствуют о дисплазии соединительной ткани и обуславливают диспластическую кардиомиопатию. Установлено, что у девушек с РМФ нарушения внутрисердечной гемодинамики протекают на фоне повышения уровня ангиотензина II и снижения концентрации эстрадиола.

Ключевые слова: подростки, нарушения менструальной функции, дисплазия соединительной ткани, доплерография сердца и мелких сосудов, эстрогены.

Ключові слова: підлітки, порушення менструальної функції, дисплазія сполучної тканини, доплерографія серця та дрібних судин, естрогени.

Сучасною особливістю стану репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків є поширення патології становлення менструального циклу, що зумовлює ризик репродуктивних порушень у дорослому житті.

Пубертатний період — важлива фаза розвитку людини, від якого залежить формування репродуктивної системи, а також дітородний прогноз. Дисплазія сполучної тканини, на фоні якої у дівчаток-підлітків часто виникають розлади менструальної функції, є фактором, який ускладнює екстрагенітальну патологію [1, 2]. Гормональні порушення у дівчаток із розладами менструальної функції (РМФ), особливо зниження естрогенів, суттєво впливають на патогенез захворювань серцево-судинної системи [3]. Естрогени діють на специфічні клітини судинної стінки, пригнічуючи їх здатність до секреції колагену. Естрогенам властиві кардіо- та вазопротекторні ефекти, вони можуть поліпшити діастолічну функцію, збільшити ударний та хвилинний об'єми, підвищити фракцію викиду. Впливом жіночих статевих гормонів можна пояснити статево відмінність ремоделювання міокарда [4, 5]. Подібність нейрогуморальної регуляції менструальної функції у дівчаток-підлітків і жінок у менопаузі спричиняє можливість виникнення порушень серцево-судинної системи на етапі пубертату з ризиком їх ускладнень в подальшому. Як відомо, естрогени стимулюють систему ренін-ангіотензин-альдостерон (СРАА), що сприяє підвищенню артеріального тиску як унаслідок збільшення об'єму циркуляції крові, так і в результаті спазму судин, викликаного ангіотензином. Також відомо, що альдостерон при захворюваннях серцево-судинної системи стимулює вироблення в судинах колагену і проліферацію гладком'язових клітин. Це сприяє розвитку структурних порушень у судинах. Аналогічні структурні зміни, які виникають у м'язах серця, сприяють підвищенню жорсткості міокарда і розвитку його діастолічної дисфункції [4, 6]. У доступній літературі недостатньо відомостей про механізми патогенезу дисплазії сполучної тканини у поєднанні з патологією серця і розладом менструальної функції. Викладене диктує необхідність вивчення цього стану і пошуку оптимальних шляхів корекції на етапі пубертату.

Метою нашого дослідження стало вивчення морфофункціонального стану серця та його гуморального забезпечення у дівчаток-підлітків із РМФ.

Обстежено 100 дівчаток віком 15–18 років з РМФ. Групу контролю склали 30 осіб того ж віку з регулярним менструальним циклом і менструальним віком не менш 2 років. Усім пацієнткам проводили ультразвукове дослідження серця за допомогою цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live, фірми Medison (Корея). Дослідження гуморальної регуляції включало визначення вмісту реніну плазми, ангіотензину та концентрації альдостерону в периферичній венозній крові, вмісту в сироватці крові естрадіолу та тестостерону за допомогою пристрою для радіоімунохімічних досліджень «Наркотест» реактивами Immunotech (Чехія). Статистично результати опрацьовували параметричними та непараметричними методами за допомогою програми SPSS17.

У більшості пацієнток із РМФ виявлено ознаки диспластичної кардіоміопатії (ДК). Зміни сполучно-

тканинного каркасу серця, маркерами яких є малі структурні аномалії, призводять не тільки до появи аберантних хорд і пролабування стулок клапанів. Вони створюють передумови для особливої геометрії серця, яка спричиняє та пояснює термін «диспластична кардіоміопатія». Ідіопатичний пролапс мітрального клапана (ПМК) I–II ступеня зі значущими міксема-тозними змінами стулок реєстрували у більшій половині дівчаток із РМФ (63 %). Під терміном «міксема-тозна дегенерація» розуміли зміни архітектоніки колагенових фібрил та їх заміщення кислими глікозаміногліканами, що призводить до значного стовщення та розпушення стулок. У 5 % дівчаток реєстрували пролабування стулок до 9–10 мм (III–IV ступінь) при відсутності регургітації в лівому передсерді. У пацієнток з РМФ порівняно зі здоровими однолітками встановлено вірогідні розширення виходного тракту правого шлуночка ($2,80 \pm 0,05$ % проти $2,51 \pm 0,12$ %, $p < 0,05$), кореня аорти ($2,87 \pm 0,05$ % проти $2,52 \pm 0,04$ %, $p < 0,01$), лівого передсердя ($2,85 \pm 0,03$ % проти $2,50 \pm 0,05$ %, $p < 0,01$), діастолічного ($4,81 \pm 0,08$ % проти $1,57 \pm 0,05$ %, $p < 0,05$) і систолічного ($3,39 \pm 0,05$ % проти $2,81 \pm 0,05$ %, $p < 0,01$) діаметрів лівого шлуночка, а також діаметра правого шлуночка ($2,35 \pm 0,04$ % проти $1,77 \pm 0,06$ %, $p < 0,01$). Значення таких показників, як діастолічний ($109,3 \pm 4,1$ % проти $97,8 \pm 2,7$ %, $p < 0,01$) та систолічний ($51,6 \pm 2,6$ % проти $35,9 \pm 2,3$ %, $p < 0,01$) об'єми лівого шлуночка також зростали. Разом з тим, величина хвилинного об'єму лівого шлуночка у пацієнток з РМФ вірогідно зменшувалася ($4,5 \pm 0,2$ % проти $5,03 \pm 0,12$ %, $p < 0,01$). Зміна величин вищезазначених показників виникала на фоні зниження рівня фракції викиду лівого шлуночка ($55,40 \pm 0,65$ проти $64,5 \pm 1,5$ %, $p < 0,05$).

Було встановлено, що активність реніну плазми та концентрація альдостерону сироватки крові у дівчаток із РМФ не відрізнялися від цих показників у досліджуваних без РМФ. Разом з тим, у осіб з РМФ відзначали підвищення рівня ангіотензину II ($55,3 \pm 5,1$ пмоль/л проти $22,3 \pm 6,6$ пмоль/л у здорових одноліток, $p < 0,05$). Встановлено, що практично у всіх дівчаток з підвищеним рівнем ангіотензину II мало місце зниження фракції викиду лівого шлуночка нижче 50 % та уповільнення передсердної систоли ($> 0,07$ с).

Аналіз рівня естрадіолу сироватки крові у дівчаток із РМФ показав, що значення цього параметра мало тенденцію до зниження. Разом з тим, рівень естрадіолу вірогідно зменшувався у пацієнток із РМФ та зниженою (< 50 %) фракцією викиду лівого шлуночка ($0,16 \pm 0,02$ нмоль/л проти $0,40 \pm 0,03$ нмоль/л у здорових дівчат, $P < 0,05$). Аналіз рівня тестостерону сироватки крові не виявив істотної різниці у дівчат із РМФ, та у здорових одноліток.

Отже, морфофункціональні особливості серця у дівчаток із РМФ свідчать про високу частоту дисплазії сполучної тканини серця та зумовлюють формування диспластичної кардіоміопатії.

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 гіпоестрогенемії.

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 тонкоголкових 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].