

ного позитивного зв'язку рівня ТГ сироватки з величиною ДС (рівень накопичення РФП у селезінці) — $r = 0,949$, $p = 0,051$, що опосередковано може свідчити про зв'язок гіперліпідемії та тенденції до портальної гіпертензії при ожирінні у дітей. Встановлено також позитивну кореляцію ДС і рівня білірубінемії — $r = 0,536$, $p = 0,027$, що потребує уточнення зв'язків функціонального стану печінки та патологічних змін, виявлених при гепатосцинтиграфії.

При зіставленні отриманих даних із результатами УЗД встановлено, що в усіх обстежених хворих були присутні ознаки ураження гепатобіліарної системи, а саме дискінезії жовчного міхура, у 9 хворих (52,9%) — з ознаками хронічного холецистохолангіту, у 7 (41,2%) — хронічного холециститу, однак, вірогідних зв'язків між патологічними змінами, виявленими при УЗД та гепатосцинтиграфії, виявлено не було.

Таким чином, проведення статичної гепатосцинтиграфії у дітей та підлітків з ожирінням дозволяє виявити ознаки дифузного ураження печінки, які свідчать про латентні форми ураження гепатобіліарної системи та сприяють уточненню діагнозу і вчасному призначенню терапії.

Література

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. // РЖГГК. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 26–34.
2. Корочина И.Э. // Там же. — 2008. — № 1. — С. 26–37.
3. Зилов А.В. // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 5. — С. 13–17.
4. Чорбинская С., Борисенко Е., Кравцова Н. // Врач. — 2009. — № 3. — С. 26–29.
5. Bloomgarden Z.T. // Diabetes. Care. — 2005. — Vol. 28, № 6. — P. 1518–1523.
6. Хухліна О.С. // Сучасна гастроентерол. — 2004. — № 5. — С. 41–45.
7. Amarapurkar D.N. // Ann. Hepatol. — 2006. — Vol. 5, № 1. — P. 30–33.
8. Leclercq I.A. // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47, № 1. — P. 142–156.
9. Reaven G.M. // Diabet. — 1988. — Vol. 37, № 12. — P. 1595–1607.
10. Lonardo A., Ricchi M. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 64–70.
11. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». — К., 2006. — С. 5–8.

Т.С. Введенська, С.Х. Череватова

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

Стан системи ренін-ангіотензин II-альдостерон і морфоструктурні особливості серця у дівчинок з олігоменореєю

The state of renin-angiotensin-II system and morphofunctional peculiarities of the heart in girls with oligomenorrhea

Summary. One hundred twenty girls with oligomenorrhea were examined with the purpose to assess the activity of renin-angiotensin-II-aldosterone system (RAAS) and morphofunctional peculiarities of the heart. Echocardiography and Doppler ultrasonography indices of the heart were analyzed. RAAS activity was assessed. Disorders of cardiohemodynamics, prevalence of hypokinetic type of hemocirculation in combination with multiple minor heart anomalies promoting development of dysplastic cardiomyopathy were revealed. It was revealed that morpho-

functional disorders in girls developed against a background of increased angiotensin-II and aldosterone levels.

Key words: oligomenorrhea, dysplastic cardiomyopathy, adolescent girls, heart Doppler ultrasonography.

Резюме. С целью выявления активности системы ренин-ангиотензин II-альдостерон (РАА) и морфофункциональных особенностей сердца обследовано 120 девушек-подростков с олигоменореей. Анализировали эхокардиографические и доплерометрические показатели сердца, оценивали показатели активности системы РАА. У них установлены нарушения кардиогемодинамики, преобладание гипокINETического типа гемодинамики в сочетании с множественными малыми аномалиями сердца, а это обуславливает развитие диспластической кардиопатии. Выявлено, что морфофункциональные отклонения у девушек протекают на фоне повышения уровня ангиотензина II и альдостерона.

Ключевые слова: олигоменорея, диспластическая кардиопатия, девушки-подростки, доплерография сердца.

Ключові слова: олігоменорея, диспластична кардіопатія, дівчини-підлітки, доплерографія серця.

Особенности структуры и функций соединительной ткани створюють передумови для виникнення різних її відхилень і захворювань. Синдром дисплазії сполучної тканини (ДСТ) можна визначити як нозологічно самостійний синдром полігенно-мультифакторіальної природи, що виявляється зовнішніми фенотипічними ознаками у поєднанні з диспластичними змінами сполучної тканини і клінічно значущою дисфункцією одного або кількох внутрішніх органів. Недиференційовані ДСТ діагностуються в тому випадку, якщо у пацієнта набір фенотипічних ознак не вміщується в жодне з диференційованих захворювань [1, 2]. Це не єдина нозологічна одиниця, а генетично гетерогенна група. Відсутність єдиної термінології призвело до того, що багато авторів застосовують «свою» термінологію для позначення недиференційованої ДСТ. Естрогенам нині відводять значуще місце в регуляції формування і деградації сполучнотканинних компонентів різних органів [1, 3]. Можливо, поліморфізм генів колагену і рецепторів естрогенів може стати передумовою для поєданого розвитку олігоменореї і ДСТ. Показано, що естроген справляє негативний вплив на синтез колагенових і неколагенових білків, мукополісахаридів основної речовини сполучної тканини [3]. Одним із механізмів кардіопротективної дії естрогену є його вплив на синтез і деградацію колагену. Естрадіол може опосередковано знижувати синтез колагену. Порушення менструального циклу за типом олігоменореї з наступною аменореєю посилює гіпоестрогенемію, виснажуються компенсаторні процеси. Естрогеновою недостатністю в період статевого дозрівання, особливо за наявності поліморфізмів генів колагену, можна пояснити синдром ДСТ, що розвивається у пацієнток з олігоменореєю. При гіпоестрогенемії знімається інгібувальний вплив естрогенів на синтез і деградацію колагену, що спричиняє посилене утворення білків позаклітинного матриксу. Цим, можливо, пояснюються спостережувані у дівчинок з олігоменореєю гіпермобільність суглобів, гнучкість, сколіотична постава та інші прояви дисплазії сполучної тканини. Естрогени стимулюють систему ренін-ангіотензин-альдостерон, що сприяє активації її судинного ефекту, впливу на артеріальний тиск. Встановлено, що альдостерон при захворюваннях серцево-судинної системи стимулює вироблення в судинах колагену і проліферацію гладком'язових клітин, що сприяє виникненню структурно-функціональних порушень міокарда [4]. У сучасній літературі відомості про механізми патогенезу дисплазії сполучної тканини у поєднанні з патологією серця і розладом менструальної функції мають фрагментарний характер. Разом з тим, ДСТ, на фоні якої часто відбувається пе-

ребіг олігоменореї, є несприятливим чинником, що ускладнює екстрагенітальну патологію.

Метою нашої роботи стало вивчення системи ренін-ангіотензин II-альдостероні морфофункціональних показників серця в дівчинок з олігоменореєю.

Обстежено 120 дівчин-підлітків 15–18 років з олігоменореєю різного ступеня. Групу контролю склали 50 здорових дівчин цього ж віку з нормальним статевим розвитком, регулярним менструальним циклом і менструальним віком не менше одного року. Всім пацієнткам проводили ультразвукове обстеження серця на цифровій ультразвуковій діагностичній системі SA-8000 Live, фірми Medison (Корея) за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією ультразвукової діагностики США [5]. Оцінювали такі параметри: стандартні ЕхоКГ-показники, швидкості трансмітрального кровотоку (Е, А, см/с), функцію діастолі (DT, JVRT, с) і систолі лівого шлуночка (ЛШ). Дослідження системи ренін-ангіотензин II-альдостерон включало вивчення активності реніну плазми, вмісту ангіотензину II і концентрації альдостерону в периферичній венозній крові за допомогою радіоімунологічного аналізу на гамма-лічильнику «Наркотест».

Для вивчення активності реніну плазми (нг/мл/год.) використовували набір «Ангіотензин-І-ренін», а для ангіотензину II (пмоль/л) — набір «Ангіотензин II», для концентрації альдостерону (пг/мл) — набір «Альдостерон» фірми Immunotech (Чехія).

Забір крові в обстежуваних проводили натщесерце з ліктьової вени, вранці, при горизонтальному положенні за умови перебування в ньому не менше години. Забір крові здійснювали в охолоджені пробірки з антикоагулянтном ЕДТА-Na₂ (0,15 мл 6%-го розчину на 10 мл крові). Пробірки з кров'ю переміщували в тарі, обкладеній льодом і центрифугували при температурі 0–4° С протягом 15 хвилин. Статистичне опрацювання результатів проводили параметричними і непараметричними методами з використанням програми SPSS 17.

У дівчинок основної групи мали місце такі диспластичні прояви, як астенична конституція (45%), гіпермобільність суглобів (25%), кілеподібна і лікоподібна деформація грудної клітки (35%), плоскостопість (35%), сколіози (52%). Підставою для встановлення дисплазії сполучної тканини серця на фоні розладу менструальної функції стало виявлення у них різних множинних малих структурних аномалій серця. Множинні аномальні хорди в різних відділах ЛШ реєстрували у 85% хворих, третина хорд були гемодинамічно значущими. Вони супроводжувалися турбулентним рухом, посиленням кровотоку і клацанням на місці їх локації, мали локальну гіпертрофію в місцях відхождення. Ідіопатичний пролапс мітрального клапана I–II ступеня з різними міксематозними змінами стулок реєстрували у 65%, пролапс мітрального клапана III–IV ступеня — у 10%, трикуспідального клапана — 35%, легеневого клапана — 15%, а пролапс аортального клапана — у 3% пацієнток. Атріовентрикулярна регургітація виявлена у 30% дівчинок основної групи. У 2 — зареєстрований бікуспідальний аортальний клапан без ознак стенозування. У пацієнток з олігоменореєю, порівняно зі здоровими однолітками, відзначали вірогідне розширення вихідного тракту правого шлуночка, кореня аорти, лівого передсердя, об'ємів діастолі і систолі ЛШ. Цікаво зазначити, що на збільшення порожнини лівого передсердя, насамперед, впливала не кількість, а топографія хорд у лівому шлуночку. Так, у більшості дівчинок, що мали розширення порожнини лівого передсердя, аберантні хорди розташовувалися в медіальних і базальних відділах. Можливо, це перешкоджало наповненню діастолі ЛШ, тим самим

побічно сприяючи виникненню регургітації. Разом з тим у дівчинок основної групи вірогідно знижувався хвилинний об'єм (4,5 ± 0,2 л/хв проти 5,03 ± 0,12 л/хв, p < 0,01). Величина показника папілярної тракції у пацієнток з олігоменореєю була значно вищою, ніж у здорових одноліток (відповідно 7,09 ± 0,35 мм проти 3,73 ± 0,13 мм, p < 0,001). У третини осіб основної групи розширення ЛШ супроводжувалося стоншуванням його міокарда. Зміни значень вищеперелічених показників відбувалися на фоні зниження фракції викиду ЛШ (53,60 ± 0,64% проти 64,5 ± 1,5%, p < 0,05). У дівчинок з олігоменореєю реєстрували зниження швидкості швидкого наповнення ЛШ (Е см/с) (87,60 ± 0,07% проти 115,50 ± 1,01, p < 0,05). При вивченні різних типів центральної гемодинаміки у пацієнток основної групи і здорових осіб встановлено, що нормокінетичний тип вірогідно частіше зустрічався у здорових дівчинок (відповідно 56,0 ± 4,9% і 24,2 ± 2,1%, p < 0,01), гіперкінетичний тип — з приблизно однаковою частотою в обох групах (20,0 ± 2,3% і 26,7 ± 2,5%, p < 0,05), а найбільш несприятливий гіпокінетичний тип переважав у пацієнток з олігоменореєю (у 24,0 ± 2,2% і 49,2 ± 3,7%, p < 0,01). При оцінці насосної і скоротливої функцій серця у дівчинок основної і контрольної груп відмічено, що у пацієнток основної групи з гіпокінетичним типом гемодинаміки створювалися передумови для найбільш несприятливого функціонування серцево-судинної системи. При цьому типі гемодинаміки порушені як центральна її ланка, що супроводжувалося збільшенням діастолічного, систолічного і ударного об'ємів на фоні зниження фракції викиду ЛШ, так і периферична — у вигляді підвищення питомого судинного опору. Малі структурні аномалії є маркерами змін сполучнотканинної архітектоники серця. Розлад менструальної функції, який поєднується з цими змінами, можливо, передбачає єдиний механізм порушень патогенезу сполучної тканини. Висока частота малих структурних аномалій серця, зміна морфофункціональних його параметрів можуть зумовлювати формування диспластичної кардіопатії.

Аналіз показників нейрогуморальної регуляції виявив вірогідне підвищення рівня ангіотензину II (57,81 ± 5,10 пмоль/л проти 22,3 ± 6,6 пмоль/л у здорових дівчинок, p < 0,01). Встановлено, що практично у всіх пацієнток з підвищеним рівнем ангіотензину II мало місце зниження фракції викиду ЛШ нижче 50%. При цьому не отримано залежності між рівнем ангіотензину, зниженням фракції викиду і тривалістю олігоменореї. Активність реніну плазми у дівчинок з олігоменореєю не відрізнялася від показників здорових підлітків. Разом з тим, рівні показників альдостерону у дівчинок з олігоменореєю і проявом дисплазії сполучної тканини були вірогідно вищими, ніж у групі контролю (99,3 ± 15,4 проти 37,5 ± 4,1, p < 0,001).

Таким чином, отримані інструментальні обстеження серця дівчинок-підлітків з олігоменореєю і дисплазією сполучної тканини виявили у них часті порушення кардіогемодинаміки, насосної функції серця, переважання гіпокінетичного типу гемоциркуляції на фоні активації ренін-ангіотензин II-альдостеронової системи. Зв'язок рівня активації її ланок з частотою і поліморфізмом відхилень у діяльності серця може підтверджувати правомірність використання терміну «диспластична кардіопатія». Це диктує необхідність диспансерного спостереження дівчинок з олігоменореєю у кардіолога для з'ясування характеру ступеня порушень з боку серця, оцінки адаптації до фізичних навантажень, цілеспрямованих реабілітаційних заходів для попередження кардіальної патології і контролю її прогресування.

Література

1. Смольнова Т.Ю., Адамьян Л.В. Критерии постановки диагноза дисплазии соединительной ткани женщин // *Актуал. вопр. внутр. патол. Дисплазия соединит. ткани: Матер. науч.-практ. конф. – Омск, 2006. – С. 75–78.*
2. Смольникова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и др. // *Клин. мед. – 2003. – № 8. – С. 42–48.*
3. Уварова Е.В., Хащенко Е.П. // *Репрод. здор. детей и подрост. – 2010. – № 3. – С. 57–71.*
4. Oelkers W.K. // *Steroids. – 1996. – № 61. – P. 77–100.*
5. Долженко М.М., Поташев С.В. *Ехокардиографія у хворих на серцеву недостатність. – Донецьк: Видав. Заславський О.Ю., 2011. – 160 с.*

¹Г. А. Замотаева, ¹Н.М. Степура, ²Д.О. Джужа,
¹С.В. Гулеватий, ¹М.Д. Тронько

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», Київ,

²ДУ «Національний інститут раку», Київ

Стан імунної системи хворих на рак щитоподібної залози з метастазами в легені після лікування радіоїодом

The state of immune system in thyroid cancer with metastases to the lungs after radioiodine therapy

Summary. The purpose of the work was to investigate the influence of radioiodine therapy on immunological indices of the patients with thyroid cancer and metastases to the lungs. Phenotypic profile of the cells of peripheral blood was determined in 36 donors and 82 patients with differentiated thyroid carcinoma (46 with metastases to the lungs, 36 without distant metastases) before and on day 6 after radioiodine therapy. Significant changes of lymphocyte phenotype in the blood were revealed in early terms after administration of therapeutic activities of ¹³¹I (4130–4730 MBq): decreased amount of CD19+, CD3+ and activated HLA-DR+ cells, disbalance of T-lymphocyte population (CD4+, CD8+), increase of CD95+ cells. In patients with lung metastases, the degree of immune disorders was significantly higher. Radioiodine therapy caused the changes in peripheral blood lymphocyte population and expression of markers of activation and apoptosis. Great radiation load on the blood cells can increase the disorders in the immune system of the patients with diffuse lung metastases.

Key words: radioiodine therapy, thyroid cancer, blood lymphocyte immune phenotype, lung metastases.

Резюме. Цель работы состояла в исследовании влияния радиойодтерапии на иммунологические показатели больных раком щитовидной железы с метастазами в легкие.

Определяли фенотипический профиль клеток периферической крови у 36 доноров и 82 больных дифференцированным раком щитовидной железы (46 — с метастазами в легкие, 36 — без отдаленных метастазов), до и на 6-е сутки после радиойодтерапии.

Выявлены достоверные изменения фенотипа лимфоцитов крови в ранние сроки после приема терапевтических активностей ¹³¹I (4130–4730 МБк): уменьшение содержания CD19+, CD3+ и активированных HLA-DR+-клеток, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+), увеличение CD95+-клеток. У больных с метастазами в легкие степень иммунологических нарушений была достоверно большей.

Радиойодтерапия вызывает изменения популяционного состава лимфоцитов периферической крови и экспрессии маркеров активации и апоптоза. Большая лучевая нагрузка на клетки крови при наличии диффузных легочных метастазов может усилить нарушения в иммунной системе больных.

Ключевые слова: радиойодтерапия, рак щитовидной железы, иммунофенотип лимфоцитов крови, легочные метастазы.

Ключові слова: радіойодотерапія, рак щитоподібної залози, імуннофенотип лімфоцитів крові, легеневі метастази.

Стандартом лікування диференційованих форм раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) є тиреоїдектомія, радіойодотерапія (РІТ) і супресивна гормонотерапія [1]. Застосування радіоїоду показане як для післяопераційної абляції залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ), так і для девіталізації регіонарних та віддалених метастазів, а за наявності останніх РІТ найчастіше виявляється єдиним методом їх лікування [1, 2].

Донедавна панувала думка, що через високу органотропність і селективне накопичення ¹³¹I у ЩЗ, його радіаційний вплив на організм загалом незначний. Ґрунтовних досліджень дії ¹³¹I на інші органи та системи майже не проводилось, а наявні наукові праці, що стосуються розгляду гематологічних та імунологічних наслідків РІТ, є поодинокими і досить суперечливими. Проте застосування цитогенетичних методів виявило значний генотоксичний ефект радіоїоду: в лімфоцитах крові хворих після РІТ виявлені різноманітні хромосомні пошкодження, що зберігаються протягом багатьох років [3, 4]. Підраховано, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку і периферичної крові при введенні лікувальних активностей ¹³¹I становлять 0,32–0,54 Гр, при цьому з кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз [5]. За таких рівнів радіаційного навантаження цілком імовірно структурні і функціональні пошкодження клітин системи імунітету, оскільки лімфоцити, попри невеликі темпи проліферації, мають дуже високу радіочутливість [6].

Розподілення радіоактивного йоду в організмі хворого і, відповідно, доза опромінення периферичної крові, кровотворної тканини кісткового мозку та лімфоїдних органів залежать не тільки від введеної активності радіофармпрепарату, але й від багатьох інших чинників, насамперед, маси залишкової тканини ЩЗ і наявності метастазів. Узв'язку з цим виникає питання, чи має певні особливості ефект радіоїоду на стан імунної системи хворих за умов наявності віддалених метастазів у легені.

З огляду на це, за мету було поставлене дослідження впливу ¹³¹I, застосованого в терапевтичних дозах, на фенотипічний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЩЗ з віддаленими метастазами.

Нами були обстежені дві групи хворих на ДРЩЗ, які проходили РІТ у відділенні радіонуклідної терапії та лікування радіофармпрепаратами ДУ «Національний інститут раку МОЗ України» та у відділенні променевої терапії відкритими джерелами випромінювання в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України». Прийом лікувальних активностей ¹³¹I (4130–4730 МБк) проводився перорально натще у вигляді 20–30 мл ізотонічного розчину натрію йодиду (підприємство «Радіофармпрепарат», Узбекистан) або у формі капсул виробництва фірми Polatom (Польща). Перша група (І гр.) включала 36 хворих на РЩЗ без віддалених метастазів (29 жінок, 7 чоловіків) віком 38–70 років (52,4 ± 1,5). Папілярний рак було діагностовано у 32, фолікулярний — у 4 хворих. У 13 пацієнтів виявлені метастази в регіонарні лімфовузли, інші — метастатичного ураження не мали. Другу групу (ІІ гр.) склали 46 (33 жінки, 13 чоловіків) хворих на ДРЩЗ віком 45–75 років (53,7 ± 1,3) з наявністю віддалених метастазів у легені, з них 27 (58,7%) — зверифікованим діагнозом папілярна карцинома і 19 (41,3%) — фолікулярна карцинома. Контролем була група з 32 донорів відповідної вікової категорії.

Імунологічні показники досліджували до прийому радіоїоду та через 6 днів після РІТ. Ідентифікацію популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів пе-