

sky D.T., Kunakh V.A. The Cleavage of nuclear DNA into high molecular weight DNA fragments occurs not only during apoptosis but also accompanies changes in functional activity of the nonapoptotic cells // *Exp. Cell. Res.* – 1997. – V. 235. – P. 130-137. 38. Stanulla M., Wang J., Chervinsky D.S., Thandala S., Apian P.D. DNA cleavage within MLL breakpoint cluster region is a specific event which occurs as part of higher-order chromatin fragmentation during the initial stages of apoptosis // *Mol. Cell. Biol.* – 1997. – V. 17. – P. 4070-4079. 39. Stoter D.L., Chen N., Basik M., Kahlenberg M.S., Rodriguez-Bigas M.A., Petrelli N.J., Anderson G.A. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – V. 96. – P. 15121-15126. 40. Strissel P.L., Strick R., Rowley J.D., Zeleznik-Le N.J. An in vivo topoisomerase II cleavage site and a DNase I hypersensitive site colocalize near exon 9 in the MLL breakpoint cluster region // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 3793-3803. 41. Tian M., Alt F.W. Transcription-induced cleavage of immunoglobulin Switch Regions by Nucleotide Excision Repair Nucleases in vitro // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 24163-24172. 42. Wani M.A., Denko N.C., Stambrook P.J. Expression of Rap 1 suppresses genomic instability of H-ras transformed mouse fibroblasts // *Somat. Cell. Mol. Genet.* – 1997. – V. 23. – P. 123-133. 43. Zimonjic D.B., Pollock J.L., Westervelt P., Popescu N.C., Ley T.J. Acquired, nonrandom chromosomal abnormalities associated with the development of acute promyelocytic leukemia in transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – V. 97. – P. 13306-13311.

THE BIOLOGICAL ROLE OF GENOME INSTABILITY IN THE PROCESS OF TUMOR PROLIFERATION

*T.Yu. Kolotova, T.I. Kolyada, O.I. Sidarchuk, I.Yu. Kuchma,
A.Yu. Volyansky, O.I. Klimov, N.P. Volyanskaya*

Abstract. The paper deals with the role of genetic instability in the transformation of normal cells and further tumor evolution. It is hypothesized that one of the mechanisms via which the oncogenes may destabilize the genome is the formation of a double disruption of DNA resulting in a break-up into large fragments.

Key words: genome instability, carcinogenesis, oncogenes, double DNA disruptions, high molecular DNA fragmentation.

I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of Ukraine's AMS (Kyiv)
O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Надійшла до редакції 11.06.2001 року

УДК 616.441-002

П.М. Ляшук

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТИРЕОІДОЛОГІЇ

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав.- проф. І.Й. Сидорчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Серед ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози посідає друге місце після цукрового діабету. Актуальними проблемами тиреоїдології на сьогодні є: вузловий зоб, субклінічний гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит та йододефіцитні захворювання.

Ключові слова: вузловий зоб, тиреоїдит, гіпотиреоз, ендемічний зоб.

ВУЗЛОВИЙ ЗОБ [5]

Вузловий зоб (ВЗ) – збірне клінічне поняття для всіх вогнищевих органічних уражень щитоподібної залози. ВЗ слід називати будь-яке утворення в залозі, яке пальпується й чітко визначається при УЗД: розміри не менше 10 мм, ехогенність і структура вузла змінені за наявності капсули. За допомогою височастотних датчиків методом УЗД виявляються і невеликі вузли.

За наявністю ВЗ можливі такі нозологічні форми: вузлова гіперплазія, аденома (токсична, нетоксична), тиреоїдити (псевдовузли при підгострому, частіше аутоімунному), кісти, крововиливи в залозу, рак. Актуальним є вирішення питання: вузол добро- чи злоякісний. Чим молодший вік пацієнта з ВЗ, тим частіше ймовір-

ність неоплазми. Останнім часом зазначається неспинне зростання частоти раку у хворих на ВЗ, особливо з багатовузловими його формами, при цьому не завжди неоплазма розвивається в “домінантному” вузлі. Природа ВЗ не залежить від його розміру, клінічно доведена здатність метастазування у регіонарні лімфатичні вузли навіть мікрораків. Злоякісний характер ВЗ частіше буває первинним, а можливість малігнізації – рідше.

Слід наголосити, що сьогодні поки що не існує стовідсоткового методу розпізнавання раку щитоподібної залози. Щодо пункційної діагностики, то настало певне розчарування в її інформативності та вірогідності. А загально визнана онкологічна настороженість накладає особливу відповідальність на лікаря у виборі лікувальної тактики хворих на ВЗ. Отже, значна злоякісність ВЗ, особливо в дітей, за відсутності надійного методу диференційної діагностики доброякісних утворень і раку щитоподібної залози та за умови недосконалості критеріїв спостереження за онкологічним ризиком вимагає хірургічного лікування, тим паче, що застосування тиреоїдних препаратів при сформованому ВЗ (розміри > 10 мм, ехогенність і структура вузла змінені з наявності капсули), як правило, неефективне.

Лікування [1]. Відомо, що в 15-30% хворих вузол (вузли) може зменшуватися спонтанно на 50%. З того часу як стало відомо, що більша частина T_4 перетворюється в T_3 у периферичних тканинах, синтетичний T_4 (L-тироксин) став препаратом вибору. Оскільки період напіввиведення L-тироксину триває 6-8 діб, то досить однократного прийому (краще натще) добової його дози за 30 хв до прийому їжі. Жінкам у передменопаузі та чоловікам до 60 років рекомендується доза, яка забезпечує зниження рівня ТТГ крові на 0,1 мОд/л (орієнтовно 100-150 мкг/добу). За наявності кардіальної патології доза препарату зменшується. Лікування триває один рік з подальшою оцінкою ефекту (розмір вузла – пальпаторно і УЗД). Якщо вузол зменшився або стабілізувався в розмірах, то препарат відмінюють на 6 міс. У випадках збільшення розмірів вузла лікування поновлюють. Якщо ж на фоні терапії вузол збільшується, то вирішується питання про оперативне втручання.

Після струмектомії (гіпотиреоз!) необхідна замісна терапія в дозі 1,6 мкг/кг ідеальної маси. При однібічній резекції залози для запобігання рецидиву вузла (вузлів) в залишеній тканині рекомендується приймати препарат протягом 6 місяців у супресивній дозі, яка забезпечує зниження рівня ТТГ < 0,5 мОд/л. Одночасно бажано усунути йоддефіцит, тому що він може бути додатковим фактором ризику післяопераційного рецидиву. У випадках раку залози після струмектомії L-тироксин рекомендується в дозі 1,8-2,8 мкг/кг. Корекція дози проводиться через 2-3 міс. (рівень ТТГ знижується до 0,1 мОд/л). Через 5 років дозу, як правило, зменшують.

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ [4]

За останні роки в усьому світі збільшилась поширеність тиреоїдної недостатності. Особливо часто трапляється субклінічний гіпотиреоз (СГ) – перехідний стан між нормою і маніфестною формою первинного гіпотиреозу, який характеризується нормальним рівнем у крові тиреоїдних гормонів і підвищеним – ТТГ. Нині доведено, що при СГ рівень ТТГ підвищений лише у частини хворих, але в усіх випадках наростає секреція ТТГ у відповідь на введення тироліберину. Слід мати на увазі, що навіть незначний дефіцит тиреоїдних гормонів в організмі викликає серйозні, іноді незворотні порушення, у першу чергу, з боку ЦНС. Нормальний рівень цих гормонів у крові не завжди свідчить про достатню їх кількість у головному мозку.

В останній час з'явилося нове поняття, пов'язане з СГ-синдромом еутиреоїдної слабкості (синдром нетиреоїдних захворювань, еутиреоїдний патологічний синдром). Це гіпотиреоз, викликаний не ураженням тиреоїдної системи, а периферичними змінами метаболізму та транспорту тиреоїдних гормонів, обумовленими голодуванням, хірургічними та іншими травмами, ожирінням, старістю, серцевою недостатністю.

Клінічна картина СГ має багато масок:

1. Найчастіше трапляються кардіальні маски: а) гіпотиреоїдна міокардіодистрофія з порушенням ритму і тахікардією; б) артеріальна гіпертензія (переважно діастолічна).

2. Сонливість, в'ялість, забутливість, повільність, сухість шкіри, запори і т.п.

3. Дисомнічний синдром: безсоння, переривчастий сон, трудне засипання тощо.

4. Періорбітальні або загальні набряки “неясного генезу” нерідко можуть бути єдиною ознакою недуги. Набряклістю тканин дихальних шляхів можна пояс-

нити бронхо-обструктивний синдром, а набряклістю слизової євстахієвої труби – зниження слуху, набряклістю слизової гортані — охриплість голосу.

5. Досить часто знижуються пам'ять, пізнавальна функція, увага, інтелект (явно або приховано), настає депресія, іноді – агресивність.

6. Одним із провідних синдромів може бути нормохромна анемія.

7. З часом розвивається синдром внутрішньочерепної гіпертензії (стійкий головний біль, запаморочення).

8. Може проявлятися тільки порушенням менструальної функції (аритмія місячних, аменорея, опсоменорея, менометрорагії), безпліддям, персистувальною лактацією, мастопатією.

9. Схильність до дисбактеріозу, розвитку грибкового кольпиту.

10. Нерідко проходить під маскою шийного або грудного остеохондрозу: парестезії, болі і слабкість в руках, сухожилкові рефлексии знижені, м'язи гіпертрофуються.

Лікування L-тироксином оправдане лише у випадках з підвищеним рівнем ТТГ (>6мОд/л), доза 1,0 мкг/кг, за необхідністю слід усунути дефіцит йоду.

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ [3,6]

Офіційна статистика свідчить про зростання захворюваності на автоімунний тиреоїдит (АІТ) в Україні взагалі і в нашій області зокрема. Діагностика цього захворювання досить складна. Діагностичними ознаками, поєднання яких дозволяє поставити діагноз АІТ, є наступні:

1. Дані пальпації: на початку захворювання залоза буває м'якої консистенції, пізніше ущільнюється і може стати часточковою, горбистою, асиметричною, іноді – відмічається її чутливість, симптом “качелі”.

2. Первинний гіпотиреоз: маніфестний або стійкий субклінічний.

3. Результати УЗД: а) збільшення об'єму щитоподібної залози (у чоловіків > 25 см³, у жінок > 18 см³); б) ознаки автоімунного процесу в залозі і (або) наявність антитіл до тканини щитоподібної залози в діагностичних титрах).

Лікування. За наявності маніфестного гіпотиреозу показана замісна терапія L-тироксином у дозі 1,6-1,8 мкг/кг. Критерієм адекватності терапії, поряд з клінікою, є стійкий нормальний рівень ТТГ крові. Ставити діагноз АІТ у цих випадках потреби немає. При субклінічному гіпотиреозі L-тироксин застосовується після повторного гормонального обстеження через 3-6 міс. з метою підтвердження діагнозу. Якщо субклінічний гіпотиреоз виявлений під час вагітності – L-тироксин призначається негайно. Застосовувати препарати тироксину при АІТ з еутиреозом (нормальний рівень ТТГ крові) та невеликих розмірах щитоподібної залози (до II ступеня) недоцільно. За такими пацієнтами необхідне лише спостереження, як у випадках з ризиком розвитку гіпотиреозу.

На сьогодні не доведена ефективність методів впливу на власне автоімунний процес у щитоподібній залозі (імунодепресанти, імуномодулятори, глюкокортикоїди та антигістамінні препарати, плазмаферез тощо).

ЙОДОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (ЕНДЕМІЧНИЙ ЗОБ) [2,3]

Основним наслідком дефіциту йоду в навколишньому середовищі є розвиток зоба в осіб, які проживають у йододефіцитних регіонах (ендемичний зоб). У зв'язку з цим тривалий час було прийнято вважати, що зоб є єдиним проявом цього стану. Виявилось, що крім зоба, дефіцит йоду викликає й інші порушення в організмі людини. Тому в 1983 р. термін “ендемичний зоб” був замінений на поняття “йододефіцитні захворювання”, які обумовлені зниженням функціональної активності щитоподібної залози у відповідь на дефіцит йоду. Ці захворювання багато в чому визначають стан здоров'я населення та інтелектуальний рівень суспільства.

Поширеність йододефіцитних регіонів у світі досить велика. Загальне число осіб, котрі проживають у цих регіонах, становить майже 1 млрд. Приблизно у 200-300 млн з них виявляється зоб, більш ніж у 5 млн – ендемічний кретинізм, і мільйони людей мають більш легкі психомоторні порушення. В Україні до регіонів з недостатністю йоду відносяться західні області, особливо гірські райони. Про ендемічний характер зоба мова може йти в тому випадку, якщо зоб виявляється більше, ніж у 5% дітей передпубертатного віку. Показником кількості йоду, що надійшов в організм, є його добове виділення із сечею, тому екскреція йоду з сечею – основний лабораторний параметр оцінки йодної недостатності. Гіперплазована тиреоїдна тканина лише певний час підтримує еутиреоїдний стан. При підвищеній потребі в тиреоїдних гормонах (стрес, вагітність, інфекційні захворюван-

ня тощо) щитоподібна залоза продовжує збільшуватися, може розвинутися субклінічний, а в подальшому й клінічний гіпотиреоз.

Клінічна картина. Одним із основних симптомів є збільшення щитоподібної залози. При значному її збільшенні можуть виникати явища компресії навколишніх тканин: порушення ковтання, дихання, головний біль, охриплість голосу, неприємні відчуття в ділянці серця, сухий кашель. У рідких випадках зоб може розміщуватися за грудиною або в ділянці кореня язика.

Спектр йододефіцитних захворювань: висока перинатальна та малюкова смертність, вроджені вади розвитку; неврологічний та мікседематозний кретинізм, вроджений зоб; вроджений гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, анемія, порушення репродуктивної функції у жінок. Діагноз підтверджується дослідженням гормонів крові (T_3 , T_4 , ТТГ), радіометричним (поглинання ^{131}J , сканування) та УЗД щитоподібної залози.

Лікування та профілактика. Вибір лікувальної тактики залежить від стадії та форми захворювання. При I ступені збільшення залози призначають антиструмін по 1 табл. 2 рази на тиждень впродовж 6-12 місяців і більше. Починаючи з II ступеня зоба при дифузних його формах рекомендується, крім антиструміну, застосовувати L-тироксин по 50-100 мкг на добу. Оперативне лікування показане при вузловому або змішаному зобі, зобі значних розмірів, особливо при явищах компресії, при підозрі на злоякісне переродження.

Масова профілактика полягає в додаванні калію йодиду до кухонної солі в регіонах зобної ендемії. Йодувати можна не тільки сіль, але й хліб, молоко, корм худобі. Рекомендується вживати продукти моря (морська капуста, риба, краби) та мінеральні води, які містять йод. Групова профілактика проводиться антиструміном. Дошкільникам рекомендується приймати по 1/2 табл. на тиждень, учням 1-6 класів – по 1 табл., старшокласникам, вагітним і матерям, які годують грудьми, – по 2 табл. на тиждень. Індивідуальна профілактика проводиться особам, які тимчасово проживають в ендемічній місцевості, хворим після резекції щитоподібної залози з приводу зоба. Замість антиструміну можна призначати йодид (табл. по 100 і 200 мкг йоду).

Література. 1. Герсимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокр.-1996.-№1.-С.30-33. 2. Ковалев М.М., Роднянский Б.Б. Эндемический зоб на Украине.-К.,1968.-133 с. 3. Ляшук П.М. Клінічна ендокринологія.-Чернівці,2001.-С.45-55. 4. Ляшук П.М. Субклінічний гіпотиреоз // Для вашого здоров'я.-№1(49).-2001.-С.7. 5. Ляшук П.М., Буймістр Н.І. Вузловий зоб. погляд на проблему // Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини.-Чернівці,2001.-С.13-14. 6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоимунный тиреоидит // Пробл.эндокр.-2001.-№4.-С.7-13.

TOPICAL PROBLEMS OF THYROIDOLOGY

P.M.Liashuk

Abstract. Thyroid gland pathology takes the second place among endocrine diseases after diabetes mellitus. Nowadays, nodular goiter, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis and iodine deficiency diseases are topical problems of thyroidology.

Key words: nodular goiter, thyroiditis, hypothyroidism, endemic goiter.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 28.02.2002 року