

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутоиммунный тиреодит у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению. / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Касаткина Э. П. и др. — М., 2002.
2. Буканова С. В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренно-легким дефицитом йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
3. Евдокимова Ю. А. Гестационная гипотироксинемия: исходы, профилактика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
4. Иващенко В. Н. Тиреоидный, психоневрологический и соматический статус детей, рожденных от матерей с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
5. Логачева Т. С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы у новорожденных и детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
6. Окмания Г. Ф. Ремониторинг зобной эндемии в Москве (на примере Юго-Западного административного округа): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
7. Чубарова Д. Ю. Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
8. Bakker S. J. L., Ter Matten J. C., Popp-Snijders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1206—1211.
9. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3—126.
10. Bindels A. J., Westendorp R. G., Frolich M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 217—220.
11. Bussen S., Stek T. // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10, N 11. — P. 2938—2940.
12. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
13. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 411—414.
14. McDermott M., Ridgway E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 585—590.
15. Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperinos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 141—145.
16. Prummel Mark F., Wiersinga Wilmar M. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 751—755.
17. Staub J. J., Althaus B. U., Emgler H. et al. // A. J. Med. — 1993. — Vol. 92, N 6. — P. 631—642.
18. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55—68.

Поступила 02.02.07

© В. Ф. ГОРОБЕЦ, 2007

УДК 616.441-02:614.876]-053.2(470.318)

В. Ф. Горобец

ТИРЕОПАТИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ЮГО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ, ОБЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ВНУТРИУТРОБНО И В ПЕРВЫЕ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Когортным методом изучена заболеваемость тиреопатиями в первые 11—12 лет жизни среди 560 детей, облученных внутриутробно и в первые 13 нед после рождения за счет инкорпорации техногенного йода-131, которые проживают в йод-дефицитном юго-западном регионе Калужской области. Проведено сравнение заболеваемости среди облученных детей с заболеваемостью среди 199 необлученных того же возраста, проживающих в том же регионе. Показано, что заболеваемость тиреопатиями среди облученных детей в целом в 2,3 раза выше, чем среди необлученных. Еще более высока она (в 3,9 раза) среди 140 лиц, облучавшихся частично внутриутробно, а частично в первые недели жизни (до 13 нед). Установлено, что заболеваемость тиреопатиями выше среди девочек. Это различие было особенно выражено среди детей, облученных частично внутриутробно и частично в первые недели постнатальной жизни.

Ключевые слова: патология щитовидной железы, дети, радиоактивная загрязненность.

The cohort study examined the incidence of thyropathy within the first 11-12 years of life among 560 children irradiated in utero and within the first 13 birth weeks via incorporation of iodine-131, who lived in a south-western iodine-deficient area of the Kaluga Region. Incidence rates in the irradiated children were compared with those among 199 non-irradiated children of the same age, who lived in the same region. Among the irradiated children, the incidence of thyropathy was generally 2.3 times higher than that among the non-irradiated ones. It is much higher (by 3.9 times) among 140 children irradiated in utero and partially within the first weeks of life (up to week 13). Thyropathy morbidity was ascertained to be higher in the girls than in the boys. This difference was particularly great among the children irradiated in utero and partially within the first weeks of postnatal life.

Key words: thyropathy, children, radioactive pollution.

Из медицинских последствий Чернобыльской аварии наиболее значимыми стали изменения в состоянии щитовидной железы (ЩЖ), что обусловлено содержанием в радиоактивных выпадениях большого количества радионуклидов йода, избирательно накапливающихся в этом органе. Установлено, что заболеваемость раком ЩЖ повышена среди лиц из радиационно загрязненных областей, подвергшихся облучению радиоизотопами йода в детском и подростковом возрасте [8, 9].

Радиойодный период — время, когда ^{131}I из "чернобыльского следа" находился в окружающей среде и мог попасть в организм людей, — длился в на-

блюдаемом регионе Калужской области с 29 апреля до 28 июля 1986 г. — от первых радиоактивных выпадений до практически полного физического распада радиоактивного йода [7]. В этот период некоторые дети облучились внутриутробно, так как радиоактивный йод может попадать в организм плода через плаценту [6]. Кроме того, имеется популяция детей, облучившихся частично in utero и частично в неонатальном и раннем грудном возрасте. Изучение последствий такого облучения представляет существенный теоретический и практический интерес, поскольку на этих этапах развития в детском организме идет становление морфологии и функ-

ции органов и тканей, активно проходят процессы клеточного деления, а защитные системы еще полностью не сформированы, что усиливает опасность от воздействия ионизирующих излучений [10].

Цель настоящего исследования — изучить и сравнить частоту возникновения патологий ЩЖ в течение первых 11—12 лет жизни у детей из трех наиболее радиационно загрязненных юго-западных районов Калужской области — Жиздринского, Ульяновского и Хвастовичского, которые были облучены за счет инкорпорации техногенного ^{131}I или только внутриутробно, или частично *in utero* и частично в первые недели после рождения.

Проведенные в начале 1990-х годов исследования выявили в указанных районах умеренный йодный дефицит [5].

Материалы и методы

Исследование носило характер когортного [2]. Наблюдали 2 группы детей из трех указанных выше районов Калужской области в течение первых 11—12 лет жизни (т. е. в течение 12 лет после Чернобыльской аварии). В 1-ю группу (основную группу наблюдения) были включены 560 детей (300 мальчиков и 260 девочек) коренных жителей наблюдаемого региона, матери которых в течение всего срока беременности не покидали своих мест жительства. Исходя из длительности радиодного периода и продолжительности беременности, было рассчитано, что подвергнуться облучению полностью или частично *in utero* и частично в первые недели после рождения (в течение всего радиодного периода или его части) могли дети, родившиеся в период с 29 апреля 1986 г. по 3 мая 1987 г. включительно. Дети этой группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошли родившиеся с 29 апреля по 28 июля 1986 г. (т. е. в радиодный период в зоне их проживания), они облучались частично внутриутробно и частично уже после рождения в неонатальном периоде и раннем возрасте во время грудного вскармливания (максимально до первых 13 нед постнатальной жизни). В подгруппу 2 были отнесены все остальные дети основной группы наблюдения, облученные за счет инкорпорации йода-131 только *in utero*.

Во 2-ю группу — группу сравнения (или контрольную) было включено 199 детей (93 мальчика и 106 девочек) из семей иммигрантов, родившихся вне наблюдаемого региона и приехавших в него не ранее августа 1986 г. (после распада техногенного ^{131}I). Эти дети не подвергались облучению за счет ^{131}I ни внутриутробно, ни в постнатальном периоде.

Все наблюдаемые дети (облученные и необлученные) ежегодно проходили детальное медицинское обследование, включавшее, помимо осмотров педиатра и эндокринолога, ультразвуковое исследование ЩЖ и регионарных лимфоузлов, аспирационную пункционную биопсию патологически измененной тиреоидной ткани (по показаниям), определение содержания в крови тиреотропина (ТТГ), тиреоидных гормонов, тиреоглобулина, антитиреоидных аутоантител.

В соответствии с принципами когортного исследования [1, 2] все дети в начале периода наблюдения не имели заболеваний ЩЖ и каких-либо изменений в гипофизарно-тиреоидной системе. Заболеваемость патологией ЩЖ в обеих группах оценивали с помощью "показателя частоты случаев" или "коэффициента заболеваемости" (КЗ), который представляет собой отношение числа заболевших за период наблюдения к суммарному времени, в течение которого каждое лицо из наблюдаемой группы подвергается риску заболеть [1, 2]. При этом числитель в указанном отношении строго отражает только новые случаи патологии ЩЖ. Для каждого обследуемого в данной группе риск заболевания является временем, в течение которого он принадлежит к исследуемой популяции и не имеет данного заболевания, а следовательно рискует им заболеть. Сумму длительностей риска в знаменателе указанного отношения измеряли в годах, поэтому она называется человеко-годы. В настоящем исследовании заболеваемость выражали в количестве случаев на 1000 человеко-лет риска, поэтому указанное выше отношение умножали на 1000. Отметим, что при использовании КЗ учитываются также данные лиц, которые присоединяются к исследуемой группе или покидают ее в период наблюдения по какой-либо причине. Это свойство КЗ делает его весьма ценным инструментом изучения заболеваемости в популяциях населения при длительных сроках наблюдения, когда практически невозможно предотвратить выход части исследуемых лиц из под наблюдения [1].

Вычисляли также относительный риск (ОР) тиреоидной патологии от облучения ЩЖ как отношение КЗ в группе облученных к КЗ в контрольной группе. Для КЗ рассчитывали стандартные отклонения и 95% доверительные интервалы (ДИ), а для показателей относительного риска — 95% доверительные границы (ДГ) по принятым в современной эпидемиологии стандартным алгоритмам, основывающимся на распределении Пуассона, аппроксимированного нормальным распределением [1].

Все указанные эпидемиологические показатели рассчитывали отдельно для мальчиков и девочек, а при оценке общей заболеваемости проводили стандартизацию этих показателей по полу, используя косвенный метод стандартизации [1] с принятием условия, что в каждой исследуемой группе число человеко-лет риска для мальчиков и девочек одинаково и составляет половину суммарного числа человеко-лет для всей группы.

Кроме вышеперечисленных показателей для облученных детей определяли также этиологическую (или атрибутивную) фракцию (ЭФ), которая показывает, какой процент случаев патологии ЩЖ был бы устранен при отсутствии облучения за счет инкорпорации йода-131. Этот показатель вычисляли по формуле [2]

$$\text{ЭФ} = [(K_{30} - K_{3k}) / K_{30}] \cdot 100\%,$$

где K_{30} — коэффициент заболеваемости среди облученных, а K_{3k} — среди необлученных.

Для оценки различия средних величин исследуемых показателей тиреоидного статуса (концен-

траций гормонов гипотизарно-тиреоидной оси) применяли *t*-критерий Стьюдента, при этом учитывали равенство или неравенство стандартных отклонений, определяемое с помощью *F*-критерия Фишера [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Всего за время наблюдения среди детей, облученных только внутриутробно, заболевания ЩЖ развились у 55 (25 мальчиков и 30 девочек), среди облученных частично *in utero* и частично в первые недели после рождения — у 36 (12 мальчиков и 24 девочек), среди лиц контрольной группы — у 15 человек (5 мальчиков и 10 девочек). У 78 (85,7%) из облученных детей, заболевших тиреопатиями (91), первично диагностирован диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) I ст., у 7 (7,7%) — ДНЗ II ст., у 1 (1,1%) ребенка — диффузно-узловой нетоксический зоб, у 1 (1,1%) — киста ЩЖ, у 3 (3,3%) детей — гипоплазия ЩЖ и у 1 (1,1%) ребенка — аутоиммунный тиреоидит. В контрольной группе у всех 15 заболевших первично диагностирован ДНЗ I ст.. При диагностике использовали упрощенную классификацию зоба, рекомендованную ВОЗ [11].

Тиреоидный статус наблюдаемых детей оценивали по данным радиоиммунного анализа концентрации в сыворотке крови ТТГ, общего тироксина (T_4) и общего трийодтиронина (T_3). При анализе результатов гормональных исследований не выявлено существенных половых различий в усредненных концентрациях указанных гормонов, а также в усредненных их уровнях у облученных детей из обеих подгрупп.

Для иллюстрации тиреоидного статуса детей из контрольной группы и облученных детей, заболевших и не заболевших тиреопатиями, приводятся

данные гормональных исследований, проведенных через 8 лет после Чернобыльской аварии. В то время усредненные групповые величины ($M \pm m$) концентраций ТТГ составили у 67 обследованных здоровых лиц из контрольной группы — $1,97 \pm 0,12$ мМЕ/л; у 252 облученных, но не заболевших тиреопатиями детей — $2,03 \pm 0,06$ мМЕ/л и у 39 облученных лиц с тиреопатиями — $2,17 \pm 0,19$ мМЕ/л. Как видно, имеет место тенденция к повышению среднего уровня ТТГ у заболевших облученных детей, хотя различие величин статистически не значимо ($p > 0,1$). Не отмечено значимых различий и в усредненных уровнях T_3 : $2,04 \pm 0,08$ нмоль/л у 62 здоровых лиц контрольной группы, $2,12 \pm 0,03$ нмоль/л у 261 не заболевших облученных и $2,07 \pm 0,06$ нмоль/л у 39 облученных с тиреопатиями. В то же время наблюдалось статистически значимое снижение среднего уровня T_4 ($p < 0,05$) у 37 обследованных облученных с тиреопатиями ($124,05 \pm 4,05$ нмоль/л) по сравнению с таковым у 64 обследованных здоровых детей из контрольной группы ($138,61 \pm 4,24$ нмоль/л). У 260 облученных детей без тиреоидной патологии средний уровень T_4 ($133,11 \pm 1,88$ нмоль/л) не отличался от такового у лиц из контрольной группы.

Поскольку у всех наблюдаемых детей с патологией ЩЖ преобладали различные виды зобной болезни, в этиопатогенезе которых нельзя исключить влияние йодного дефицита и облучения ЩЖ, то при расчете эпидемиологических показателей оценивали заболеваемость всеми тиреопатиями в целом.

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в обобщенном виде представлены в таблице. Таким образом, заболеваемость тиреоидной патологией у детей с облученной ЩЖ существенно выше, чем у их сверстников из контрольной группы с необлученной ЩЖ (нижние 95% ДГ относительных рисков для всех облученных вместе и

Результаты эпидемиологического исследования заболеваемости тиреопатиями среди необлученных и облученных *in utero* и в первые недели после рождения детей из юго-западного региона Калужской области

Группа детей	Пол	Количество		Число человеко-лет под риском	Коэффициенты заболеваемости; $M \pm m$ (95% ДИ)	ОР (95% ДГ)	ЭФ, %
		n	A				
Подгруппа 1							
	М	75	12	650,35	$18,45 \pm 5,33$ (8,01—28,89)	3,41 (1,20; 9,67)	70,6
	Ж	65	24	604,08	$39,73 \pm 8,11$ (23,84—55,62)	4,21 (2,01; 8,80)	76,2
	М + Ж	140	36	1254,43	$29,09 \pm 4,82$ (19,65—38,53)	3,92 (2,14; 7,17)	74,5
Подгруппа 2							
	М	225	25	2235,67	$11,18 \pm 2,24$ (6,80—15,57)	2,06 (0,79; 5,39)	51,5
	Ж	195	30	1885,90	$15,91 \pm 2,90$ (10,22—21,60)	1,69 (0,82; 3,45)	40,7
	М + Ж	420	55	4121,57	$13,55 \pm 1,81$ (9,99—17,10)	1,82 (1,03; 3,24)	45,2
Все облученные дети							
	М	300	37	2886,02	$12,82 \pm 2,11$ (8,69—16,95)	2,37 (0,93; 6,02)	57,7
	Ж	260	54	2489,98	$21,69 \pm 2,95$ (15,90—27,47)	2,30 (1,17; 4,51)	56,5
	М + Ж	560	91	5376,00	$17,26 \pm 1,79$ (13,74—20,77)	2,32 (1,34; 4,03)	57,0
Контрольная группа							
	М	93	5	923,12	$5,42 \pm 2,42$ (0,67—10,16)		
	Ж	106	10	1059,56	$9,44 \pm 2,98$ (3,59—15,29)	-	-
	М + Ж	199	15	1982,68	$7,43 \pm 1,94$ (3,64—11,22)		

Примечание. n — общее количество лиц в соответствующей группе, включенных в когортное исследование; A — число детей, заболевших тиреопатией за период наблюдения; для М + Ж приведены стандартизованные по полу показатели. Прочерк означает отсутствие данных.

для представителей обеих подгрупп превышают значение, равное 1). Особенно высоки значения КЗ в подгруппе детей, облученных частично внутриутробно и частично в первые недели после рождения, причем среди них заболеваемость значимо выше, чем в контроле, как у мальчиков, так и у девочек. Заболеваемость среди облученных только *in utero* (подгруппа 2) не столь высока, и значимость ее отличия от данных контроля проявляется при объединении показателей мальчиков и девочек.

На наш взгляд, эти факты можно связать с тем обстоятельством, что у облученных детей из подгруппы 1 инкорпорация йода- ^{131}I после рождения происходит непосредственно при грудном вскармливании содержащим этот радионуклид материнским молоком, тогда как у детей из подгруппы 2 радиойод мог поступать в их организм из тела матери только через плаценту в значительно меньшем количестве. Таким образом, можно полагать, что у детей подгруппы 1 в ЩЖ попадало большее количество ^{131}I , вызывая, соответственно, более существенные изменения в железе, что в дальнейшем и проявлялось более высокой заболеваемостью тиреопатиями. Это соображение подтверждается анализом этиологических фракций, который показывает, что при отсутствии облучения среди детей из подгруппы 1 патология ЩЖ не развилась бы в 74,5% случаев, тогда как среди детей из подгруппы 2 — только в 45,2% случаев, т. е. для первых фактор облучения играет существенно более важную роль, чем для вторых.

Еще одной особенностью представленных данных является то, что заболеваемость среди девочек (как облученных, так и у контрольной группы) выше, чем среди мальчиков. По-видимому, это проявление общих гендерных закономерностей, поскольку известно, что женщины вообще страдают тиреоидной патологией чаще, чем мужчины [3], и, как видно, при воздействии неблагоприятных экологических факторов это проявляется уже с детских лет.

Выводы

1. По данным многолетнего когортного исследования, облучение ЩЖ за счет инкорпорации техногенного ^{131}I на фоне умеренного йодного дефицита как внутриутробно, так и в первые недели после рождения (до 13 нед) способствует существенному росту заболеваемости тиреопатиями уже в первые 11–12 лет жизни облученных детей по сравнению с необлученными. При этом выше заболеваемость среди детей, облученных частично *in utero* и частично в неонатальном и раннем грудном периодах жизни во время вскармливания материнским молоком.

2. Патологии ЩЖ у девочек встречались чаще, чем у мальчиков, как облученных, так и необлученных, и это различие было более выражено среди детей, облученных частично *in utero* и частично в первые недели после рождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию: Пер. с англ. — Таллин, 1996.
2. Биглах Р., Бонита Р., Кзельстрем Т. Основы эпидемиологии: Пер. с англ. — Женева, 1994.
3. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — Изд. 4-е. — М., 1990.
5. Моршина Т. Н., Бобовникова Ц. И., Корпусова Ю. В. и др. // Гиг. и сан. — 1994. — № 3. — С. 45–47.
6. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991.
7. Орлов М. Ю., Сныков В. П., Хваленский Ю. А., Волокитин А. А. // Атомная энергия. — 1996. — Т. 80, вып. 6. — С. 466–471.
8. Париков Е. М., Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф. // Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных: Сборник научных трудов. — Обнинск; М., 1994. — Вып. 2. — С. 201–207.
9. Цыб А. Ф. // Мед. радиол. — 1998. — Т. 43, № 1. — С. 18–23.
10. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. — М., 2004.
11. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization: The Document WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994.

Поступила 09.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.6-055.5/.7-07-08

У. В. Румянцева¹, П. О. Румянцев¹, А. А. Ильин¹, Д. В. Залетаев², В. С. Медведев¹

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ СЕМЕЙНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

С целью улучшить диагностику и лечение семейного рака щитовидной железы проведен сравнительный анализ 32 случаев наследственного медулярного рака щитовидной железы (НМРЩЖ) и 95 спорадических МРЩЖ (СпМРЩЖ), 44 семейных папиллярных РЩЖ (СПРЩЖ) и 172 спорадических. Изучен 101 образец ДНК больных МРЩЖ и их родственников. У 6 больных СПРЩЖ проведен поиск мутаций в генах BRAF и RET/PTC.

Частота семейного РЩЖ составила 6,6%, НМРЩЖ — 26,5%, СПРЩЖ — 4,3%. Средний возраст больных НМРЩЖ и СпМРЩЖ — $30,1 \pm 13,6$ и $46,3 \pm 13,1$ года ($p < 0,0001$), мультицентричность — 87,5 и 36,8% ($p < 0,0001$) и билатеральность — 87,5 и 0% ($p < 0,0001$) соответственно. Наследственные RET-мутации обнаружены в 16 семьях. Выявлено 8 бессимптомных носителей RET-мутации, у 3 из них выполнена превентивная тиреоидэктомия. Наиболее частая мутация — в 634-м кодоне (63,6% случаев), при которой выявлены наиболее ранняя манифестация и агрессивное течение заболевания. Скрининг синдрома МЭН 2 в 1,8 раза (с 31,2 до 51,2%) эффективнее. У матери и дочери с СПРЩЖ обнаружена "молчащая" мутация в 891-м кодоне 15-го экзона гена RET.