

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, А. Н. Матковская, В. Н. Соколовская,
Т. Н. Волкова, Е. А. Одуд, Н. М. Мурсанкова, Г. В. Ибрагимова, М. И. Пыков,
М. Э. Бронштейн, А. М. Поверенный, Т. Н. Васина

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАТОМОРФОЗ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ОЧАГЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА (НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)
Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Произошедшая в 1986 г. авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) относится к числу глобальных катастроф в истории человеческой цивилизации. Общеизвестно, что она повлекла за собой разнообразные широкомасштабные социальные проблемы и медицинские последствия. Наибольшую угрозу здоровью детского населения пострадавших территорий представляет поражение щитовидной железы [7-9, 13, 15]. Пристальное внимание клиницистов и исследователей обращено именно к этому эндокринному органу, поскольку железа явилась критическим органом для радиоактивного йода, преобладавшего в атмосферном выбросе изотопов [6].

В детском возрасте, когда организм находится в состоянии интенсивного роста, преобладания анаболических процессов и активной пролиферации, железа внутренней секреции оказываются более чувствительными к облучению [1, 14].

Если к тому же принять во внимание безусловную значимость щитовидной железы в обеспечении нормального физиологического развития, полового созревания и интеллекта ребенка [11], то актуальность изучения тиреоидной системы у детей в любом "чернобыльском" регионе можно признать несомненной.

Большинство пострадавших от аварии на ЧАЭС территорий давно являлись очагами эндемического зоба [7] по причине йодной недостаточности различной степени. Усиленное в связи с этим поглощение щитовидной железой радиоактивного йода в первые послеаварийные месяцы [2, 9] и изменение радиоэкологической обстановки за счет выпадения на значительных территориях других изотопов, безусловно, наложили специфический отпечаток на распространенность и течение зобной эндемии, в частности у детского населения. Поэтому целью выполненного нами исследования явилось изучение эпидемиологических, морфологических, гормональных и иммунологических особенностей эндемического зоба у детей и подростков, инкорпорировавших весной-летом 1986 г. радиоактивный йод и проживающих в последующие годы в условиях хронического облучения малыми дозами изотопов цезия-137, стронция-90 и др. Отличительные особенности эндемии установлены путем сопоставления результатов с данными параллельного исследования на территории, не подвергшейся радиационному загрязнению.

Контроль исследования выполнено в Урицком районе, выбранном в качестве наблюдаемого (НР). Объектом сопоставления служил свободный от радиационного загрязнения Колпинский район, именуемый в дальнейшем контрольным (КР). Сравнительная оценка радиационной обстановки в районах представлена в табл. 1.

Поскольку тиреоидная система детей чрезвычайно чувствительна к любому — не только лучевому — воздействию окружающей среды, дополнительно оценивались напряженность йодного дефицита в биосфере (путем определения экскреции йода с мочой в химической реакции Санделла-Колтхофа) и экологические условия проживания (на основании анализа типовой отчетной документации службы санитарно-эпидемиологического надзора районов).

Программа исследований включала ряд этапов, на каждом из них в соответствии с поставленными задачами обследована соответствующая репрезентативная выборка детей. На этапе клинического обследования, включавшего изучение эндемии путем пальпаторного-визуальной оценки размеров щитовидной железы по отечественной классификации, в НР осмотрено 787 детей и подростков обоего пола в возрасте 1-17 лет (примерно по 50 человек каждого года жизни), в КР — 934. В обоих районах число осмотренных составило пятую часть детского населения.

Для последующих этапов из общей массы осмотренных были выделены группы наиболее высокого риска по формированию тиреоидной патологии. В основу отбора положили критерий критических периодов развития тиреоидной системы по отношению ко времени начала лучевой экспозиции [15], т.е. к возрасту поглощения радиоактивного йода.

Известно, что возрастом наиболее интенсивного накопления щитовидной железой радиоактивного йода является период внутриутробного развития (особенно 14-35-я неделя гестации [1, 4, 8], так называемый "молочный период" детства (с рождения до 3 лет) [2] и период полового созревания [18]. В эти критические фазы онтогенеза величина удельного поглощения изотона превосходит значения для взрослого человека в 1,5-3 раза [1].

На основании этого в НР выделена подгруппа детей младшего возраста (5-6 лет, $n = 89$), которые в "йодный период"

Таблица 1

Средняя эффективная доза в 1991 г. от основных искусственных источников излучения в обследованных районах Орловской области*

Район области	Плотность загрязнения почвы ^{137}Cs , Ки/км ²	Медицинское излучение, мЗв/год	Авария на ЧАЭС (внешнее + внутреннее), мЗв/год
Урицкий (НР)	1,74 (0,4-4,2)	0,52	0,06-0,15 (0,13 + 0,02)
Колпинский (КР)	0,24 (0-0,4)	0,50	0,01-0,03 (0,03 + 0)
Вся область	0-10,8	0,20-0,86	0,01-0,76

* Справочник по радиационной обстановке и дозам облучения в 1991 г. населения районов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. М. И. Баллонова. — Санкт-Петербург. — 1993. — С. 144.

Материалы и методы

Материал собран в 1992-1993 гг. на территории Орловской области России, в сельской местности. В зоне радиационного

Сравнительная характеристика напряженности йодной недостаточности у детского населения Орловской области в зависимости от места проживания

Район	Медиана йодурии с доверительными границами (вероятность $W = 0,95$; мкг/л)	Средняя величина йодурии, мкг/л	Число лиц с йодным дефицитом, %	Степень напряженности йодного дефицита
КР ($n = 100$)	46,5 (42-55)	$53,5 \pm 3,4$	$92,0 \pm 2,7$	Среднетяжелая
НР ($n = 100$)	68,5 (59-81)	$79,3 \pm 6,1$	$76,0 \pm 4,3$	Легкая
<i>p</i>	<0,05	<0,001	<0,001	Различия существенные

после аварии находились во внутриутробном и грудном этапах развития, и подгруппа подростков 14 лет ($n = 81$), которые в год аварии были препубертатного возраста. Соответствующие возрастные группы подобраны в КР ($n = 100$ и $n = 97$).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате AU-530 ("Biomedica", Италия) с использованием высокочастотного линейного датчика (7,5 МГц) включало оценку структуры и объема щитовидной железы [3, 5, 10]; оно проведено у 170 детей в НР и у 197 – в КР.

Гормональный анализ включал изучение базального содержания свободных фракций тиреоидных гормонов, тиреотропина (ТТГ), тиреоглобулина (Тг) и тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови (у 72 детей в НР, у 116 – в КР), а также оценку реакции ТТГ в ответ на стимуляцию тиротрибурином в дозе 500 мкг внутривенно (по 30 подростков в каждом районе). Исследование ТТГ проводилось высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Amersham" (Великобритания). Нормальными считали базальные значения в интервале 0,24-2,90 мМЕ/л и стимулированные (на 30-й минуте пробы) – в диапазоне 3,1-12,4 мМЕ/л (референтные границы, приведенные в инструкции к тест-набору).

Тонкоигольная пункционная биопсия щитовидной железы с последующим цитоморфологическим анализом проведена в случаях ее диффузного увеличения до II и III степени у подростков (у 41 в НР, у 57 в КР).

Иммунологические исследования включали определение специфических антигитиреоидных антител (к микросомальной фракции тиреоцитов – МАТ, радиоиммунологический анализ и к Тг – ТАт, реакция пассивной гемагглютинации). Исследования проведены у 72 детей в НР и у 116 – в КР.

Математическая обработка результатов выполнена на персональной ЭВМ АТ-286 и включала традиционные методики вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Эпидемиологическая характеристика зобной эндемии

Условия проживания детей в радиационно загрязненном и "чистом" районах были сопоставимыми по наличию йодного дефицита (табл. 2) и экологическому неблагополучию (бактериальному загрязнению питьевой воды, загрязнению почвы пестицидами и химическими удобрениями и др.). Принципиальные отличия касались только радиационной обстановки: территория НР отнесена к зоне загрязнения изотопом цезия-137 (с плотностью 1-5 Ки/км²), тогда как радиологические показатели на территории КР соответствуют уровню естественного фона Земли. Средняя эффективная доза у населения НР превышала в 5 раз значение в КР (см. табл. 1). Максимальные дозы поглощения изотопа йода-131 у детей НР в 1986 г. находились в диапазоне 20-30 рад.

Традиционным показателем наличия и напряженности зобной эндемии принято считать час-

тоту случаев увеличения щитовидной железы при ее пальпаторно-визуальной оценке. При анализе эндемической ситуации данным способом у детского населения обоих районов различий не установлено: частота увеличения железы у детей в НР составила 64,5%, в КР – 65,6%. Вместе с тем дальнейшие исследования убеждают в чрезвычайно низкой информативности данного способа. Поэтому приводимые сведения лишь позволяют признать оба района эндемичными по зобу, но для суждения о различиях в напряженности эндемии являются поверхностными.

С появлением в последние годы более точной ультразвуковой методики оценки величины железы по ее объему [20] в мировой практике утверждается мнение о рутинности пальпаторно-визуального способа и о допустимости его использования с данной целью лишь для первичного скрининга. Проведенные нами ранее исследования показали, что пальпация в таких случаях приводит к ошибочным заключениям о размерах железы практически у каждого третьего ребенка [3].

Так, и в данном исследовании, особенно в КР, оказалось, что клиническая оценка не даст истинного представления о реальной величине щитовидной железы и о действительной характеристике эндемического процесса. По данным УЗИ установлено, что частота диффузного увеличения щитовидной железы (ДУЩЖ) у детей в НР в 5 раз выше таковой в КР (табл. 3). Большая частота зоба обнаруживается в НР независимо от пола и возраста детей. Столь высокая (52%) распространенность ДУЩЖ в загрязненном радионуклидами районе находится в явном несоответствии с легкой степенью йодной недостаточности на его территории, тогда как в "чистом" районе значительно реже (10%) встречается ДУЩЖ на фоне более тяжелого дефицита йода в окружающей среде (см. табл. 2). Очевидно, именно радиационным фактором определяются различия в частоте патологического увеличения тиреоидного объема в обследованных группах.

Представление о модифицирующем влиянии ионизирующей радиации на течение эндемического процесса подтверждается также сведениями о различиях в половой структуре и в возрастной динамике эндемического зоба в зависимости от радиационной обстановки (табл. 4). Так, если в "классическом" эндемическом очаге при имеющемся уровне йодного дефицита ДУЩЖ чаще встречается все-таки у девочек (при этом индекс Ленца-Бауэра, т.е. соотношение частоты зоба у

Таблица 3

Распространенность увеличения щитовидной железы (в %) у детей Орловской области в зависимости от радиационной обстановки в местах проживания (по данным ультразвукографической волюмометрии)

Район	Возраст		Девочки	Мальчики	Все дети
	5-6 лет	14 лет			
КР	10,0	10,3	15,5	8,5	10,2
НР	64,7	34,6	50,6	52,9	51,8

Примечание. $p < 0,001$.

Таблица 4

Половые и возрастные различия в распределении детей с увеличенной щитовидной железой (в %) в очаге йодной недостаточности в зависимости от радиационной обстановки (по данным ультразвукографической волюмометрии)

Группа детей	Район проживания	
	КР	НР
Девочки/мальчики	78/22 ($p < 0,001$)	49/51 (нд)
Дошкольники/подростки	50/50 (нд)	69/31 ($p < 0,001$)

Примечание. Здесь и в табл. 8: нд — недостоверно.

Таблица 5

Средние величины относительного объема щитовидной железы (по отношению к верхней границе нормативов, принятой за 100%) у детей Орловской области (в %)

Район	Дети с НТО	Дети с УТО	Все дети
КР	59,0	119,8	65,1
НР	73,9	136,5	106,3
p	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$

Примечание. НТО — нормальный тиреоидный объем, УТО — увеличенный.

мальчиков и девочек, снижен до 1: 3,5), то в загрязненном районе половые различия отсутствуют и мальчики имеют ДУЩЖ наравне с девочками (индекс Ленца-Бауэра снижен до 1:1, т.е. еще больше), что указывает на более высокую напряженность эндемии в НР. С другой стороны, если в КР возрастные особенности в распространенности ДУЩЖ не прослеживаются, то в НР обращает внимание парадоксальное и явное преобладание зоба у детей младшего возраста в сравнении с подростками. Данный феномен объясняется тем, что подгруппу младших детей составили как раз те, кто в год аварии пребывали на критическом этапе перинатального развития, когда щитовидная железа наиболее чувствительна к патологическому воздействию радиоактивного йода.

Заслуживает особого внимания то, что средняя величина относительного тиреоидного объема почти вдвое больше у детей в НР, чем в КР (табл. 5). Примечателен также факт, что при воздействии радиационного фактора щитовидная железа по своему объему значительно больше не только у детей с ДУЩЖ, но даже и в тех случаях, когда ее размеры лежат в диапазоне допустимых колебаний половозрастного норматива.

Таким образом, эпидемиологические показатели свидетельствуют об атипичном течении зобной эндемии у детей под влиянием воздействия малых доз ионизирующей радиации. Комбинированное облучение щитовидной железы у населения в очаге йодного дефицита приводит к обострению напряженности эндемического процесса, к вовлечению в патологию детей независимо от пола, к преимущественному и более тяжелому поражению лиц, облучающихся с начальных этапов онтогенеза.

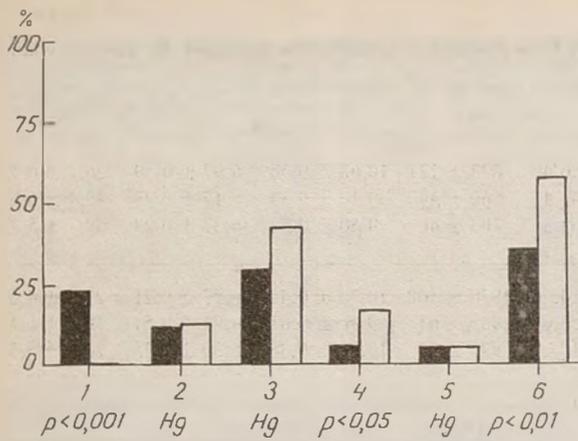
Морфологические особенности эндемического зоба

По данным местных органов здравоохранения, начиная с 1990 г. в течение 3 лет по поводу рака щитовидной железы оперировано 6 детей (в возрасте 4-16 лет), проживающих в Орловской области. Заболеваемость раком этого органа составила 3,34 на 100 000 детского населения (1 случай на 29 550 детей). Эта величина пока не превышает естественного уровня.

Нами при клиническом обследовании щитовидной железы у 1721 ребенка (в обоих районах) пальпируемые узлы не обнаружены. При УЗИ щитовидной железы достаточно редко (в среднем с частотой 1,9%) выявлялись инкапсулированные микронодулярные образования. Эти узелки ввиду небольших своих размеров (5-15 мм в диаметре), особенностей локализации (в толще или ближе к задней поверхности долей) и консистенции (все — кисты) были недоступны пальпации. Частота кистозных образований была одинаковой в обоих районах (2,3% в НР и 1,5% в КР; $p > 0,05$). Эти ультразвукографические наблюдения о низкой частоте тиреоидных узелков у пострадавших детей Орловской области, которая к тому же не превышает частоту образований в контрольном регионе, находятся в полном соответствии со сведениями, полученными в сопоставимых ис-

следованиях у детей, проживающих в других загрязненных районах России (Брянская [9], Тульская [9], Калужская [2] области), Беларуси и Украины [15], через 4-5 лет после аварии. Тем не менее все эти результаты не позволяют отвергнуть необходимость дальнейшего проспективного изучения возможного тиреоидного туморогенеза в связи с недавним сообщением японских ученых о том, что при малых дозах ионизирующей радиации имеется отсроченный (!) риск развития узлового зоба. У облученных за 40 лет до обследования людей ультразвукографические находки солидных узлов в щитовидной железе встречались в 6 раз чаще, чем в контроле, причем почти половина выявленных больных в момент атомного взрыва были в возрасте до 10 лет [16].

При цитоморфологическом анализе пункционных биоптатов диффузного зоба у подростков установлено, что в очаге "классической" йоддефицитной эндемии зоб представлен пятью вариантами клеточной микроскопии, а именно: "нормальная" цитограмма (без структурных изменений тиреоцитов и с одинаковым соотношением клеточного и коллоидного компонентов); коллоидный зоб; коллоидный, часто пролифери-



Цитоморфологические варианты диффузного зоба у подростков в НР (светлые столбики) и КР (темные столбики).

1 — "нормальная" цитоплазма; 2 — коллоидный зоб; 3 — коллоидный, частично пролиферирующий зоб; 4 — паренхиматозный зоб; 5 — аутоиммунный тиреоидит; 6 — зобы с активной пролиферацией (3 + 4).

рующий зоб; паренхиматозный зоб; аутоиммунный тиреоидит. В структуре зоба соотношение его морфологических вариантов представляется как 4,5:2,3:5,5:1:1 (см. рисунок). При анализе биоптатов в загрязненном очаге обнаружен ряд существенных различий. Хотя морфологически зоб у детей НР был представлен аналогичными вариантами и особых признаков радиационного повреждения тиреоцитов не выявлено, цитоплазма никогда не была нормальной (распределение вариантов зоба 0:2,3:7,3:3:1). В то же время удельный вес активно пролиферирующих вариантов струмы (частично пролиферирующей и паренхиматозной) значительно преобладал (75,6%) над всеми остальными. А в сравнении с КР относительная частота зобов с активной пролиферацией была в 3 раза выше ($p < 0,01$).

Эти находки являются достаточностораживающими, поскольку повышенная митотическая активность тиреоцитов — и морфологам это хорошо известно — как правило, сопряжена с формированием узлов. Подобное мнение подтвер-

ждается и нашими цитологическими исследованиями. Так, многими авторами признается, что геморрагические фокусы являются хотя и косвенным, но надежным маркером злообразования в тиреоидной ткани [12]. Оказалось, что независимо от радиационного воздействия микрогеморрагии встречаются достоверно чаще в струме, активно пролиферирующей (49,2%), чем в коллоидной (15,4%; $p < 0,01$). Таким образом, совокупность ультразвуковых данных о большей массе тиреоидной паренхимы и морфологических признаков ее повышенной пролиферативной активности у большинства детей, проживающих в условиях радиационного воздействия, отчетливо позволяет предполагать негативный прогноз для их щитовидной железы ввиду явной тенденции к злообразованию. Особую тревогу вызывает канцерогенная опасность стохастического радиационного воздействия на щитовидную железу детей [8, 13, 17, 19].

Функциональное состояние тиреоидной системы

Манифестных случаев нарушения функционального состояния щитовидной железы у детей обоих районов нам не встретилось. Но, как и следовало ожидать [11], гормональная оценка тиреоидного статуса показала, что в эндемичном регионе значительная часть детей имеют скрытый дефицит тиреоидных гормонов. При этом выявлены существенные различия в распространенности субклинического гипотиреоза в зависимости от радиоэкологической обстановки. Так, несмотря на одинаковую частоту случаев повышения базального уровня ТТГ (6,1% в НР, 4,3% в КР), с помощью пробы с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ) обнаружено значительное преобладание гипергической реакции гормона в КР (табл. 6 и 7). Напротив, в НР частота диагностированного этим способом гипотиреоза оказалась в 2,3 раза меньшей ($25,0 \pm 8,3\%$ против $58,6 \pm 9,3\%$ в КР, $p < 0,05$). Суммарно, по результатам определения исходного содержания ТТГ и в динамике ТРГ-теста гипофункция щито-

Таблица 6

Динамика содержания ТТГ сыворотки крови и скорость наступления его максимального выброса в условиях пробы с ТРГ

Район	Группа	Число детей	Концентрация ТТГ, мЕД/л					ТТГ _{макс} , %*	
			0 мин	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин	на 15-й минуте	на 30-й минуте
НР	1-я	7	2,23 ± 0,32	16,10 ± 0,84	14,93 ± 0,80	10,20 ± 0,85	5,21 ± 0,36	71,4 ± 18,4	28,6 ± 18,4
	2-я	21	1,29 ± 0,11	7,85 ± 0,52	7,37 ± 0,50	5,15 ± 0,38	2,61 ± 0,18	85,7 ± 7,8	14,3 ± 7,8
	3-я	28	1,52 ± 0,13	9,91 ± 0,81	9,26 ± 0,75	6,41 ± 0,54	3,33 ± 0,27	82,1 ± 7,4	94,1 ± 5,9
КР	4-я	17	1,79 ± 0,15	13,66 ± 0,83	16,88 ± 1,27	12,69 ± 1,59	7,79 ± 1,72	5,9 ± 5,9	94,1 ± 5,9
	5-я	12	1,06 ± 0,10	7,43 ± 0,51	9,09 ± 0,62	6,58 ± 0,55	3,75 ± 0,57	0	100
	6-я	29	1,49 ± 0,12	11,08 ± 0,78	13,66 ± 1,06	9,98 ± 1,08	6,12 ± 1,09	3,4 ± 3,4	96,6 ± 3,4
	P1-2		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
	P4-5		<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05		
	P1-4							<0,01	<0,01
	P2-5				<0,05	<0,05		<0,001	<0,001
	P3-6				<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001

* Указана частота наблюдений достижения максимального значения ТТГ на соответствующей минуте пробы.

Примечание. Здесь и в табл. 7: 1-я и 4-я подгруппы детей с субклиническим гипотиреозом, 2-я и 5-я — подгруппы детей с эутиреозом, 3-я и 6-я группы в целом по району.

Проба с ТРГ: волюмометрические и гормональные показатели у детей

Район	Группа	Число детей	Тиреоидный объем		ТТГ на пробе		Доля ТРГ, мкг на 1 кг массы тела	Свободный Т ₃ , пмоль/л	Тиреоглобулин, мкг/мл
			абс., мл	отн., %	ТТГ-1	ТТГ-2			
НР	1-я	7	6,30 ± 0,92	93,0 ± 13,4	1209,4 ± 66,4	833 ± 121	10,68 ± 0,66	6,97 ± 0,59	26,5 ± 6,17
	2-я	21	9,21 ± 0,76	128,2 ± 10,5	601,8 ± 41,4	660 ± 44	9,10 ± 0,34	6,17 ± 0,23	45,4 ± 6,61
	3-я	28	8,49 ± 0,65	122,6 ± 9,33	753,7 ± 61,3	703 ± 46	9,50 ± 0,33	6,37 ± 0,23	39,7 ± 5,22
КР	4-я	17	6,95 ± 0,88	100,5 ± 12,1	1403,4 ± 145,6	1030 ± 100	10,70 ± 0,44	6,17 ± 0,21	21,8 ± 4,50
	5-я	12	6,70 ± 0,47	94,3 ± 7,12	732,5 ± 55,0	905 ± 61	9,96 ± 0,61	6,71 ± 0,51	18,9 ± 5,12
	6-я	29	6,85 ± 0,54	98,0 ± 7,58	1125,8 ± 107,2	978 ± 64	10,39 ± 0,36	6,39 ± 0,25	20,5 ± 3,32
	<i>p</i> ₁₋₂		<0,05		<0,001				<0,05
	<i>p</i> ₄₋₅				<0,001				
	<i>p</i> ₁₋₄					<0,05			
	<i>p</i> ₂₋₅		<0,05	<0,05		<0,01			<0,01
	<i>p</i> ₃₋₆			<0,05	<0,01	<0,01			<0,01

Примечание. абс. — абсолютное значение тиреоидного объема, отн. — относительный тиреоидный объем (по отношению к верхней границе норматива, принятой за 100%); ТТГ-1 — площадь под кривой значений ТТГ при пробе с ТРГ (мЕД/л · 120 мин), ТТГ-2 — темпы роста ТТГ, максимального по отношению к исходному значению, принятому за 100%.

видной железы выявлена практически у каждого третьего ребенка в НР ($34,4 \pm 8,3\%$) и в 2 раза чаще ($64,7 \pm 8,2\%$) — в КР ($p < 0,05$).

Помимо количественной разницы, обращают внимание и качественные различия характера ответной реакции тиреотрофов гипофиза в ответ на стимуляцию тиролиберином. Так, у детей в НР максимальный выброс ТТГ в динамике пробы наблюдался значительно раньше: через 15 мин — у 82% детей, тогда как у детей в КР в это время уровень ТТГ достигал максимальной величины лишь в 3% случаев ($p < 0,001$), а у всех остальных основной выброс гормона был заторможенным (к 30-й минуте) и, кроме того, значительно более высоким (см. табл. 6 и 7).

Таким образом, в целом функциональное состояние щитовидной железы у детей в НР в сравнении с жителями "чистой" территории более адекватно обеспечивает потребности растущего организма в тиреоидных гормонах.

Эти парадоксальные на первый взгляд наблюдения не должны вызывать удивления с точки зрения радиобиологии. Многочисленными исследованиями ранее было показано, что необходимы достаточно высокие дозы лучевого воздействия (по крайней мере не менее 200-300 рад) для индукции гибели тиреоидного эпителия и формирования радиационного гипотиреоза. У детей Орловской области индивидуальные показатели поглощения щитовидной железой радиоактивного йода в 1986 г. лежали в интервале доз как минимум на порядок ниже. Такая небольшая лучевая нагрузка сама по себе не привела до настоящего времени к заметному угнетению гормонообразовательной функции щитовидной железы.

С другой стороны, известно, что зубная гипертрофия тиреоидной ткани развивается в большинстве случаев в ответ на снижение в крови уровня тиреоидных гормонов. Щитовидная железа пытается таким образом самостоятельно компенсировать гормональный дефицит путем активного разрастания собственной паренхимы. Так и в нашем исследовании оказалось, что в лучшем положении находится тиреоидный статус

у детей с большей величиной абсолютного и относительного объема щитовидной железы (см. табл. 7), т.е. именно в НР. Более высокой функциональной активностью при этом обладает морфологический вариант зоба с высокой пролиферирующей активностью, т.е. паренхиматозный. Так, у детей с данным цитологическим заключением эутиреоз по результатам теста с ТРГ устанавливался в 5 раз чаще ($85,7 \pm 14,3\%$), чем гипотиреоз ($14,3 \pm 14,3\%$; $p < 0,05$). И наоборот, при коллоидных вариантах зоба гипотиреоз диагностирован у значительно большего числа детей ($54,2 \pm 10,4\%$; $p < 0,05$).

Иными словами, в очаге йодной недостаточности лучевое воздействие в малых дозах явилось дополнительным стромогенным фактором, а щитовидная железа в этих условиях ответила усиленным ростом, но функционально активной паренхимы. Тем не менее наличие у ребенка даже минимальной недостаточности гормонов щитовидной железы неблагоприятно отражается на состоянии его здоровья, умственного и физического развития, полового созревания, ухудшает прогноз репродуктивной функции.

Содержание в крови Тг

Особый интерес представляют результаты анализа сывороточных концентраций Тг. Во-первых, обнаружено, что частота патологически высоких величин у детей в НР более чем в 2 раза превышает таковую у детей в КР ($22,7\%$ против $8,9\%$; $p < 0,05$), а среднее содержание Тг у первых значительно выше, чем в контроле ($33,2 \pm 3,2$ мкг/л против $22,6 \pm 1,6$ мкг/л; $p < 0,001$). С другой стороны, при сопоставлении индивидуальных значений Тг с морфологическим вариантом зоба установлено, что уровень этого белка достоверно чаще ($33,3\%$) и в значительно большей степени ($27,3 \pm 4,0$ мкг/л) повышается независимо от условий проживания у детей, страдающих активно пролиферирующей струмой, в сравнении с банальным коллоидным зобом (0% ; $p < 0,001$ и $10,4 \pm 2,9$ мкг/л; $p < 0,01$ соответственно). В-третьих, сравнение данных об уровне Тг с результата-

Сравнительная характеристика напряженности гуморального звена антитиреоидного аутоиммунитета у детской популяции Орловской области в зависимости от радиэкологических условий проживания

Район	Частота МАт-положительных проб, %	Средний титр МАт в МАт-негативных пробах (1 : x)	Частота ТАт-положительных проб, %	Средний уровень ТАт в ТАт-позитивных пробах, мкг/л	Частота МАт- и/или ТАт-положительных проб, %
КР	0,9 ± 0,9	15,6 ± 1,6	1,8 ± 1,3	258 ± 15	1,9 ± 1,3
НР	7,6 ± 3,3	8,8 ± 1,2	7,9 ± 3,4	383 ± 37	14,3 ± 4,4
<i>p</i>	<0,05	<0,001	ид	<0,01	<0,01

ми стимуляционной пробы с ТРГ выявило его максимально высокие значения у детей в НР, находящихся в эутиреоидном состоянии. Средний показатель Тг в крови у них достоверно превышал величины у детей с субклиническим гипотиреозом в том же районе и у всех жителей в КР (см. табл. 7). Эти сведения указывают на то, что нормальная функция щитовидной железы у детей в НР достигается путем перенапряжения пролиферативного процесса, который сопряжен с патологическим увеличением секреции коллоидного белка в системный кровоток.

И наконец, если учесть высказанные выше замечания о прогнозируемом риске по формированию узлового перерождения как раз в зобах с повышенной пролиферативной активностью, то сведения о величине Тг в крови и о динамике его содержания в послеаварийные годы можно признать дополнительным маркером тиреоидного неблагополучия у детей, проживающих в зонах постоянного радиационного контроля.

Иммунологические особенности зобной эндемии

Аутоиммунный тиреоидит относят к числу возможных отдаленных последствий радиационного воздействия на щитовидную железу [2, 10]. Через 6 лет после аварии с помощью тонкоигольной биопсии щитовидной железы мы не обнаружили увеличения частоты тиреоидита в структуре диффузного зоба у подростков в НР. Как и у детей в КР, она составила 7% (см. рисунок). Тем не менее относительная частота лиц, у которых обнаружены в крови антитела к одному или обоим антигенам щитовидной железы (МАт и/или ТАт), в 7 раз выше в НР по сравнению с "чистым" районом ($p < 0,01$; табл. 8). Кроме того, у детей в НР даже при нормальных значениях титра ТАт его среднее значение достоверно больше такового у детей в КР ($p < 0,01$). Таким образом, специфические показатели гуморального звена антитиреоидного аутоиммунитета свидетельствуют об определенной иммунологической напряженности в течении зобной эндемии в условиях воздействия малых доз ионизирующей радиации. Отмеченные особенности на сегодняшний день можно расценивать как ранние предвестники возможной трансформации антителопositивности в очерченные (манифестные) формы заболевания в будущем. В НР отмечается определенный риск нарастания частоты аутоиммунного тиреоидита в сравнении с КР.

Заключение

Воздействие малых доз ионизирующей радиации на тиреоидную систему детей и подростков повлекло за собой очевидный патоморфоз зобной

эндемии в НР. К особенностям, отличающим течение эндемического процесса на загрязненной йоддефицитной территории от "классического" (чистого) очага йодной недостаточности, следует отнести:

1) значительное обострение напряженности зобной эндемии, неадекватное степени йодной недостаточности в окружающей среде;

2) существенное изменение половозрастной структуры эндемического зоба среди детского населения;

3) заметное нарастание распространенности вариантов диффузного зоба, обладающих высокой пролиферативной активностью и склонностью к узлообразованию;

4) прогрессирующее разрастание тиреоидной паренхимы сопровождается усиленной элиминацией тиреоглобулина из щитовидной железы в кровь;

5) "вымывание" антигенных структур сочетается с повышенной продукцией антитиреоидных антител, влечет за собой нарастание напряженности антитиреоидного аутоиммунитета.

Установленные морфологические и иммунологические особенности эндемического зоба в условиях хронического облучения угрожаемы по дальнейшей эволюции ДУЩЖ в узловые формы, опухоли и аутоиммунный тиреоидит. В группу высокого риска по формированию отдаленных последствий радиационного воздействия на тиреоидную систему (в виде стохастических и отдельных детерминированных эффектов) следует в первую очередь и независимо от пола относить детей, находившихся в год аварии на этапе перинатального развития (внутриутробно и на первом году жизни).

Заключение о нарастании напряженности и распространности зобной эндемии у детей, проживающих на территории "Российского Чернобыля", является основанием для принятия экстренных медико-социальных мероприятий по широкомасштабному внедрению лечебно-профилактической программы, направленной на борьбу с эндемическим зобом и радиационными последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
2. Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 5. — С. 10-13.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Пыков М. И. // Там же. — С. 22-26.
4. Овчаренко Е. Н. // Мед. радиол. — 1969. — № 2. — С. 61-64.
5. Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Паршин В. С. и др. // Сов. мед. — 1988. — № 5. — С. 77-79.
6. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М., 1988.

7. Aleksandrova G., Arbusova M., Butrova S. et al. // J. endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15, № 5. — Suppl. 2. — P. 34-34.
8. Baverstock K., Egloff B., Pinchera A. et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359, № 3. — P. 21-22.
9. Dedov I. I., Tsyb A. F., Matveenko E. G. et al. // J. endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15 № 5. — Suppl. 2. — P. 11-11.
10. DeGroot L. J. // Bailliere's clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2, № 7. — P. 777-789.
11. DeLange F. // Pediat. Adolesc. Endocr. — 1985. — Vol. 14. — P. 295-362.
12. Djurica S., Zakula Z., Isenovic E. et al. // Endocr. exp. — 1990. — Vol. 24, № 3. — P. 367-367.
13. Kazakov V. S., Demidchik E. P., Astakhova L. N. // Nature. — 1992. — Vol. 359, № 3. — P. 21-21.
14. Maxson H. R. // Med. Clin. N. Amer. — 1985. — Vol. 69, № 5. — P. 1049-1061.
15. Mettler F. A., Williamson M. R., Royal H. D. et al. // J. A. M. A. — 1992. — Vol. 268, № 5. — P. 616-619.
16. Nagataki S., Inoue S., Hirayu H. et al. // International Conference on Radiation Effects and Protection: Proceedings. — Japan, 1992. — P. 114-114.
17. Prentice R. L., Kato H., Yoshimoto K. et al. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1982. — Vol. 62. — P. 207-212.
18. Protection of the Thyroid Gland in the Event of Releases of Radioiodine. (NCRP Report № 55). — Washington, 1977.
19. Van Middlesworth L. // Advanc. intern. Med. — 1989. — Vol. 34. — P. 265-284.
20. Wachter W., Pickardt C. R., Gutekunst R. et al. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al. — Amsterdam, 1987. — P. 95-110.

Поступила 02.06.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-007.61-053.5-092:612.017.41-02:614.71-07

Л. Н. Уланова, А. М. Земсков, В. И. Князев

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ДИФFUЗНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Кафедра факультетской педиатрии (научный руководитель — доктор мед. наук Л. Н. Уланова)
Воронежского государственного медицинского института

Актуальность проблемы продиктована практически повсеместным увеличением распространенности различной тиреоидной патологии, особенно в экологически неблагоприятных регионах и районах, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации [6,8].

Диффузное увеличение щитовидной железы (ДУЩЖ) у детей и подростков нередко сопровождается снижением функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) и повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [4, 7]. Наличие у детей с ДУЩЖ компенсированных либо декомпенсированных гипотиреоидных состояний превращает данную проблему из сугубо медицинской в социально-экономическую. Имеющиеся в литературе данные о функции ЩЖ у детей с ДУЩЖ неоднозначны [1, 4, 5, 7] и касаются преимущественно так называемого ювенильного эутиреоидного ДУЩЖ.

Тиреоидные гормоны в физиологических условиях являются стимуляторами всех видов обмена, и биологическое их действие в организме чрезвычайно многообразно. Связь между нейроэндокринной и иммунной системами несомненна и настолько тесно сопряжена, что иммуноэндок-

E. P. Kasatkina, D. Ye. Shilin, A. N. Matkovskaya, V. N. Sokolovskaya, T. N. Volkova, Ye. A. Oduj, N. M. Mursankova, G. V. Ibraghimova, M. I. Pykov, M. E. Bronstein, A. M. Poverennyi, T. N. Vasina — RADIATION-INDUCED PATHOMORPHISM OF ENDEMIC GOITER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A FOCUS OF IODINE DEFICIENCY (INITIAL MANIFESTATIONS OF REMOTE EFFECTS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT)

Summary. The formation of remote consequences of radiation effects on the thyroid status of the population exposed to low-dose radiation was studied. The authors analyzed epidemiological, clinical, biochemical, hormonal, ultrasonographic, immunological, and morphological characteristics of the prevalence and intensity of endemic goiter in children and adolescents living in two iodine-deficient districts of the Oryol region observed after contamination of their territory with ^{137}Cs in a dose of 1 to 5 Ci/km² and incorporation of ^{131}I in a dose of 20-30 rad and in a control district free from radiation contamination. The results indicate that under the effect of low-dose combined irradiation endemic goiter in the observed districts acquired atypical features in the six years that passed since the Chernobyl accident in comparison with that in the control region: 1) thyromegalia prevalence is increased, its level being disproportionate with the degree of the existent iodine deficiency; 2) sex-specific differences are completely absent; 3) the maximal strain is observed in children exposed to radioactive iodine *in utero*; 4) morphologically, variants of diffuse goiter with a high risk of node formation predominate; 5) progressive growth of thyroid parenchyma is associated with increased thyroglobulin elimination, this increasing the strain of the humoral component of antithyroid autoimmunity. These data indicate that the modifying effect of low-dose exposure on endemic goiter resulted in the disease pathomorphism associated with oncological risk and increased risk of autoimmune thyroiditis.

ринная форма гомеостаза является общепризнанной. Предпосылкой иммунологических нарушений у детей дошкольного возраста с ДУЩЖ является дефицит тиреоидных гормонов на уровне клеточного метаболизма, так как функциональная активность увеличенной ЩЖ нередко снижена.

На распространенность ДУЩЖ и состояние ЩЖ влияют геохимические факторы: дефицит йода в окружающей среде, определенное содержание в почве таких микроэлементов, как йод, кобальт, медь, марганец, стронций [3]. По содержанию йода в окружающей среде и результатам осмотра детей школьного возраста (60-70-е годы) Воронеж являлся неэндемичным по зобу районом [3, 8].

Дети дошкольного возраста в Воронеже обследованы с целью выявления ДУЩЖ впервые. За последние годы экологическая ситуация в городе значительно ухудшилась [9].

Осмотрено 434 ребенка в возрасте 4-7 лет в произвольно выбранных детских комбинатах, 80 пациентов прошли полное клинико-лабораторное обследование. Дети с эхографическими признаками тиреоидита и выявленными антителами к