

Выводы

1. Изменения объема диффузного эутиреоидного зоба на фоне приема T_4 и антиструмина разнонаправленны. На фоне лечения размеры щитовидной железы могут уменьшаться, увеличиваться, достигать нормы или оставаться прежними.

2. Терапевтическое воздействие T_4 и антиструмина на степень снижения тиреоидного объема и частоту положительных результатов при длительности лечения до 6 мес достоверно не различается.

3. T_4 в дозе 2–2,5 мкг/кг в сутки (в среднем 2,2 мкг/кг в сутки) способствовал уменьшению и нормализации объема зобно-измененной щитовидной железы. Эффективность использования T_4 зависела от длительности лечения и достоверно возрастала при назначении препарата более чем на 6 мес.

4. Антиструмин в средней дозе 2 таблетки в неделю приводил к уменьшению размеров зоба и нормализации объема железы. Наиболее благоприятные результаты получены при лечении антиструмином сроком до 6 мес. При более продолжительном приеме препарата отмечена тенденция к увеличению частоты нежелательных эффектов лечения (увеличение тиреоидного объема).

5. Длительное (более 6 мес) назначение препаратов йода в дозах, превышающих физиологиче-

ские потребности, увеличивает частоту отрицательных результатов лечения при диффузном эутиреоидном зобе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. // Лечение и профилактика эутиреоидного зоба: Материалы Моск. гор. конф. эндокринологов. — М., 1997. — С. 13–17.
2. Касаткина Э. П. // Там же. — С. 20–26.
3. Benker G. // The Thyroid and Iodine. European Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996. — P. 101–113.
4. Buergi H. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1988. — Bd 118, N 50. — S. 1881–1885.
5. Delange F., Benker G., Eber O. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180–187.
6. Gaertner R. // Acta med. austr. — 1994. — Vol. 21, N 2. — P. 44–47.
7. Gerber H. // The Thyroid and Iodine. European Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996. — P. 65–75.
8. Grabski J., Kubica E. // Pol. Tyg. Lek. — 1989. — Vol. 44, N 7–8. — P. 195–198.
9. Hintze G., Kobberling J. // Klin. Wochenschr. — 1987. — Bd 65, N 13. — S. 583–589.
10. Koutras D. A., Karaikos K. S., Piperigos G. D. et al. // Endocrinol. exp. — 1986. — Vol. 20. — P. 57–65.
11. Leisner B., Henrich B., Knorr D., Kantlehner R. // Acta endocrinol. — 1985. — Vol. 108, N 1. — P. 44–50.
12. Pfannenstiel P. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1988. — Bd 113, N 9. — S. 326–331.
13. Wilders-Truschig M. M., Warnkross H., Leb G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 281–286.

Поступила 02.02.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.441-053.2-02:614.8761-072.7

С. И. Сычик, А. Н. Стожаров, Б. К. Воронецкий

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ ВНУТРИУТРОБНО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ¹

Кафедра радиационной медицины и экологии (зав. — проф. А. Н. Стожаров) Минского государственного медицинского института

Сформирована когорта детей, получивших облучение внутриутробно после катастрофы на Чернобыльской АЭС (422 человека). Индивидуальная поглощенная доза на щитовидную железу (ЩЖ) плода рассчитана на основе прямых измерений мощности дозы над ЩЖ матери и составила от 0,01 до 4,5 Гр. Средняя поглощенная доза ЩЖ у беременных женщин равнялась $24,09 \pm 1,17$ сГр, у пренатально облученных детей — $44,74 \pm 2,58$ сГр. Для изучения тиреоидного статуса выделено 195 облученных детей и 220 детей контрольной группы. Содержание гормонов ЩЖ определяли радиоиммунным и иммуноферментным методом с помощью стандартных диагностических наборов. Показано, что у пренатально облученных детей обоего пола наблюдается достоверное увеличение концентрации трийодтиронина в сыворотке крови по отношению к контролю (мальчики $p < 0,05$, девочки $p < 0,01$). У облученных мальчиков наблюдается достоверное снижение уровня тироксина ($p < 0,05$) и тироксинсвязывающего глобулина — ТСГ ($p < 0,05$) в сыворотке по отношению к контролю. У облученных девочек практически не отмечено снижения уровня тироксина, но наблюдается тенденция к увеличению уровня тиреоглобулина ($t = 1,6$) и к уменьшению содержания ТСГ ($t = 1,7$) по отношению к контролю. Средние уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке крови у детей обеих групп и обоего пола находились в пределах нормы. При этом средняя концентрация ТСГ в сыворотке была ниже нормы у детей обеих групп. Полученные результаты могут свидетельствовать о нарушении функции ЩЖ у пренатально облученных радиоактивным йодом детей в отдаленные сроки после облучения.

A cohort of children exposed in utero after the Chernobyl accident is formed ($n=422$). Individual absorbed dose (AD) for the fetal thyroid was estimated from direct measurements of dose power for the maternal thyroid and was 0.01–4.5 Gy. The mean AD for the thyroid of pregnant women was 24.09 ± 1.17 sGy, that of prenatally exposed children 44.74 ± 2.58 sGy. Thyroid status of 195 exposed children and 220 controls is examined. Thyroid hormones were radioimmunoassayed and measured by enzyme immunoassay using standard diagnostic kits. Serum triiodothyronine concentrations were significantly increased in prenatally exposed children of both sexes ($p < 0.05$ for boys and $p < 0.01$ for girls). Serum thyroxin and thyroxin-binding globulin (TBG) levels were decreased in exposed boys in comparison with the control ($p < 0.05$). In exposed girls thyroxin levels were virtually normal, but there was a tendency to an increase of thyroglobulin ($t=1.6$) and to a decrease of TBG ($t=1.7$) in comparison with the control. The mean TBG concentration in the serum was below the norm in both groups. The results can be indicative of thyroid dysfunction in remote periods after prenatal exposure to radioactive iodine.

¹ Авторы выражают искреннюю благодарность канд. мед. наук З. В. Заборовской за ценные замечания при обсуждении работы.

Известно, что при облучении радиоактивным йодом беременных женщин формируется высокая поглощенная доза на щитовидную железу (ЩЖ) плода. В зависимости от сроков беременности накопление радиоактивного йода в несколько раз превышает таковое в железе матери [9]. Опасность внутриутробного облучения обусловлена высокой радиочувствительностью растущих и делящихся малодифференцированных клеток плода. Этим и объясняется возможность выявления широкого спектра нарушений у потомства.

В научной литературе широко представлены работы по изучению последствий внутриутробного облучения в результате проведения медицинских лечебных и диагностических процедур у беременных, после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, в результате испытаний ядерного оружия [7, 9, 11]. Практически отсутствуют исследования отдаленных последствий влияния радиоактивного йода на ЩЖ пренатально облученных детей после Чернобыльской катастрофы. Опубликованные научные данные по этому вопросу немногочисленны и противоречивы.

Цель настоящей работы — изучить тиреоидный статус пренатально облученных детей, проживающих на эндемичных по зобу территориях Беларуси, и выявить нарушения функции ЩЖ путем определения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Материалы и методы

Основную (1-ю) группу составили 195 детей в возрасте 10 лет Столинского района Брестской области, облученных внутриутробно радиоактивным йодом в результате Чернобыльской катастрофы в различные сроки беременности матери. Индивидуальная поглощенная доза на ЩЖ плода была рассчитана в Институте биофизики Минздрава РФ (лаборатория по изучению вопросов радиационной безопасности, зав. — доктор техн. наук В. Т. Хрущ) на основе прямых измерений содержания ^{131}I в ЩЖ матери, проведенных в мае—июне 1986 г. Она составила 0,01—4,5 Гр.

В контрольную (2-ю) группу включили 220 детей в возрасте 9 лет, проживающих в тех же населенных пунктах, что и дети, получившие внутриутробное облучение ^{131}I . Все дети, включенные в контрольную группу, рождены после 30 июля 1987 г. и, следовательно, на момент их зачатия изотопы радиоактивного йода чернобыльского выброса практически распались. При подборе контрольной группы учитывали ряд факторов, способных повлиять на течение беременности и развитие плода: акушерский анамнез матери на момент беременности, хронические заболевания матери, профессиональные вредности, вредные привычки родителей. Сбор информации проводили по результатам ретроспективной выборки из медицинской документации (ф. 113/у "Обменная карта ребенка", ф. 112/у "История развития ребенка") и путем анкетирования родителей по разработанным нами анкетам.

В 1996 г. было проведено одновременное обследование детей обеих групп. Функциональное состояние ЩЖ оценивали на основании определения уровня гормонов ЩЖ в сыворотке крови.

Радиоиммунологическим методом определяли уровень тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреоглобулина (ТГ), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), титр антител к тиреоглобулину, иммуноферментным методом — свободного T_4 (св T_4), тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью стандартных диагностических наборов РИА Института биоорганической химии АН Республики Беларусь и ИФА фирмы "Abbott" (США).

Функциональная активность ЩЖ значительно зависит от факторов внешней среды: экзогенного дефицита йода, дисбаланса микроэлементов, наличия струмогенных факторов в продуктах и питьевой воде [2]. Поэтому целесообразно уточнять значения нормальных концентраций гормонов для различных территорий. Нормальные величины для нашей лаборатории и применяемых методик с учетом коррекции "методом перцентилей" составили: для T_4 62—141 нмоль/л, для T_3 1,17—2,70 нмоль/л, для ТСГ 16,8—22,5 мкг/мл, для ТГ 0—50 нг/мл, для ТТГ 0,32—5,0 мкЕд/мл, для св T_4 0,71—1,85 нг/дл.

Вся выбранная когорта была разделена в зависимости от величины поглощенной дозы (0—30, 30—100 и более 100 сГр) и пола на 6 групп. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних показателей вариации и сравнивали с данными обследования контрольной группы соответствующего пола. Достоверность различий двух средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

Средняя поглощенная доза радиоактивного йода на ЩЖ у беременных женщин составила $24,09 \pm 1,17$ сГр (медиана 16 сГр), а у пренатально облученных детей — $44,74 \pm 2,58$ сГр (медиана 31 сГр). По величине поглощенной дозы на ЩЖ плода детей разделили на группы следующим образом: 0—30 сГр — 51%; 30—100 сГр — 39% и более 100 сГр — 10%.

Показатели гормонального гомеостаза обследованных детей представлены в табл. 1 и 2.

Анализ уровня тиреоидных гормонов показал, что у пренатально облученных детей обоего пола наблюдается достоверное увеличение концентрации T_3 в сыворотке крови по отношению к контролю (мальчики $p < 0,05$; девочки $p < 0,01$). При этом средние значения концентрации T_3 находятся ближе к верхним границам нормальных величин как у облученных, так и у контрольных детей.

У облученных мальчиков наблюдается достоверное снижение уровня T_4 ($p < 0,05$) и ТСГ ($p < 0,05$) в сыворотке по отношению к контролю при нормальных уровнях ТТГ и св T_4 . При этом у облученных детей средняя концентрация ТСГ в сыворотке была ниже нормы (см. табл. 2). Уменьшение концентрации общего T_4 у мальчиков основной группы, возможно, происходит в результате нарушения синтеза тироксинсвязывающих белков или нарушения их конъюгирующей способности. Известно, что до 75—80% T_4 в сыворотке связано с ТСГ, 15% — с преальбумином и только 5—10% — с альбумином [3]. Связывание гормонов ЩЖ определяется колебаниями уровня

Показатели тиреоидного статуса у пренатально облученных радиоактивным йодом 10-летних девочек ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 120$)	Поглощенная доза на ЩЖ, сГр			Всего облученных ($n = 98$)
		0—30 ($n = 50$)	30—100 ($n = 42$)	более 100 ($n = 6$)	
ТТГ, мкЕд/мл	1,73 ± 0,097	1,74 ± 0,17	1,73 ± 0,17	1,61 ± 0,4	1,73 ± 0,11
свТ ₄ , нг/дл	1,23 ± 0,015	1,21 ± 0,33	1,18 ± 0,029	1,23 ± 0,065	1,20 ± 0,021
Т ₄ , нмоль/л	132,5 ± 1,79	132,7 ± 4,30	130,5 ± 3,97	131,7 ± 7,60	131,7 ± 2,795
Т ₃ , нмоль/л	2,41 ± 0,05	2,65 ± 0,01**	2,62 ± 0,087*	2,68 ± 0,22	2,64 ± 0,054**
ТГ, нг/мл	34,07 ± 2,74	44,82 ± 4,48*	37,27 ± 4,80	33,65 ± 15,35	40,86 ± 3,204
ТСГ, мкг/мл	16,54 ± 0,21	15,93 ± 0,30	16,06 ± 0,34	16,58 ± 0,61	16,03 ± 0,21

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатели тиреоидного статуса у пренатально облученных радиоактивным йодом 10-летних мальчиков ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 100$)	Поглощенная доза на ЩЖ, сГр			Всего облученных ($n = 91$)
		0—30 ($n = 48$)	30—100 ($n = 30$)	более 100 ($n = 13$)	
ТТГ, мкЕд/мл	1,65 ± 0,096	1,72 ± 0,15	1,51 ± 0,17	1,45 ± 0,23	1,62 ± 0,1
свТ ₄ , нг/дл	1,24 ± 0,019	1,21 ± 0,026	1,197 ± 0,03	1,21 ± 0,04	1,20 ± 0,017
Т ₄ , нмоль/л	132,7 ± 2,34	124,3 ± 4,24	123,5 ± 3,7*	130,5 ± 7,43	125,5 ± 2,69*
Т ₃ , нмоль/л	2,36 ± 0,056	2,57 ± 0,071*	2,45 ± 0,078	2,69 ± 0,13*	2,54 ± 0,049*
ТГ, нг/мл	32,25 ± 2,67	40,34 ± 4,95	27,97 ± 4,90	35,12 ± 8,80	34,87 ± 3,24
ТСГ, мкг/мл	16,78 ± 0,28	15,76 ± 0,43*	15,93 ± 0,33*	16,4 ± 0,48	16,04 ± 0,26*

Примечание. * — $p < 0,05$.

гормонсвязывающих белков. Слабое средство альбумина и преальбумина к тиреоидным гормонам определяет их небольшой вклад в транспорт Т₄ и Т₃. Напротив, даже небольшие колебания концентрации ТСГ приводят к значительным и легко обнаруживаемым изменениям общей концентрации гормонов в сыворотке [5].

У облученных девочек практически не отмечено снижения уровня Т₄, но наблюдается увеличение концентрации ТГ ($t = 1,6$) и снижение концентрации ТСГ ($t = 1,7$) в сыворотке крови по отношению к контролю, но данные изменения недостоверны. При этом уровни содержания ТТГ и свТ₄ находились в пределах нормы, а средняя концентрация ТСГ в сыворотке была ниже нормы у детей обеих групп (см. табл. 1).

Проведенное исследование показало, что у детей обеих групп и обоего пола медиана концентрации ТГ в сыворотке крови соответствует среднетяжелой степени йодной недостаточности по классификации ВОЗ [7] и составляет у девочек 1-й группы 37,5 нг/мл, у девочек 2-й группы 23,5 нг/мл, у мальчиков 1-й группы 29,0 нг/мл, у мальчиков 2-й группы 26,5 нг/мл. Известно, что концентрация ТГ в крови изменяется обратно пропорционально поступлению йода в организм во всех возрастных группах детей. Считается, что медиана концентрации Т₄ в крови у взрослых должна составлять 19 нг/мл, а у новорожденных — 24 нг/мл [1].

Следовательно, при одинаковом содержании йода в окружающей среде и предположительно равном его поступлении в организм у пренатально облученных детей, особенно у девочек, наблюдается более выраженная йодная недостаточность

в организме, чем у детей контрольной группы. Это может свидетельствовать о повреждении радиоактивным йодом одного из этапов биосинтеза тиреоидных гормонов: системы активного транспорта йода в ЩЖ, окисления йодида в молекулярный йод или органификации йода.

Индекс Т₄/Т₃, отражающий механизм биосинтеза Т₃, составил 49,3 у облученных мальчиков и 49,8 у девочек. У контрольной группы мальчиков и девочек индекс Т₄/Т₃ составил 56 и 55 соответственно. Снижение индекса Т₄/Т₃ у детей 1-й группы обоего пола свидетельствует о переходе на внутритиреоидную продукцию Т₃ или усилении периферического дейодирования Т₄ и наблюдается при дефиците йода, так как Т₃ дает более выраженный биологический эффект и при его синтезе необходимо меньшее количество йода [4]. В результате соотношение синтеза Т₄/Т₃ в ЩЖ меняется в сторону преобладания Т₃ [2].

Антитела к ТГ в титре > 50 обнаружены у 3 (2,9%) девочек 1-й группы и 1 (1%) мальчика контрольной группы.

Анализ дозовой зависимости изменения функции ЩЖ у пренатально облученных детей показал, что более выраженные достоверные изменения наблюдаются у детей, поглощенная доза на ЩЖ у которых составила 0—30 сГр. Эти наблюдения согласуются с исследованиями, выполненными ранее (многие авторы указывают на выраженное повреждающее действие именно малых доз ¹³¹I. Так, индукция радиогенного рака ЩЖ возможна уже при дозах менее 0,6—1 Гр [10, 11]. По данным японских ученых, гипотиреоз часто возникает у лиц, получивших малые дозы (1—49 сГр) [8].

После аварии на Чернобыльской АЭС на территории Республики Беларусь более 40% детей с диагнозом рака ЩЖ имели эквивалентную дозу на ЩЖ 0—0,3 Зв, около 75% — до 1 Зв. Тем не менее в нашем исследовании описать дозовую зависимость не удалось, возможно, по причине небольшой выборки или из-за особенностей дозообразования на ЩЖ матери и плода после Чернобыльской катастрофы.

Полученные результаты показывают, что у детей, проживающих на эндемичной по зобу территории Столинского района Брестской области, наблюдаются компенсаторные изменения механизмов биосинтеза гормонов ЩЖ, характерные для недостаточного поступления йода в организм. У детей, получивших внутриутробное облучение радиоактивным йодом в результате Чернобыльской катастрофы, обнаружены более выраженные изменения в функции ЩЖ. Проведение дальнейших исследований позволит получить более полную научную информацию о механизмах и уровнях нарушения метаболизма и состоянии здоровья в целом у детей изучаемой группы.

Выводы

1. Внутриутробное облучение плода радиоактивным йодом оказывает неблагоприятное воздействие на ЩЖ ребенка, что проявляется в меньшей компенсированности процессов синтеза тиреоидных гормонов при сопутствующей йодной недостаточности у данной группы детей.

2. Выявленные различия уровня тиреоидных гормонов в основной и контрольных группах могут отражать снижение адаптационных возможностей организма детей, пренатально облученных радиоактивным йодом. Целесообразно проведение длительного клинико-эпидемиологического мониторинга за данными группами детей с целью своевременной диагностики и последующего лечения нарушений функции ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей. — М., 1996. — С. 42—46.
2. Данилова Л. И., Холодова Е. А., Стожаров А. Н. Эндемический зоб: вопросы диагностики, профилактики, лечения в различных возрастных группах населения: Метод. рекомендации. — Минск, 1986.
3. Жуковский М. А. Детская эндокринология. — М., 1995. — С. 121—261.
4. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 3. — С. 3—7.
5. Туракулов Я. Х. // Там же. — 1987. — № 5. — С. 78—83.
6. Delange F. // Thyroid. — 1994. — Vol. 21, N 2. — P. 44—47.
7. Effects of Exposure Age Embryos and Radiation Dose / Gilman E. A. et al. // Birmingham, 1986.
8. Nagataki Sh. // Radiation and the Thyroid / Ed. Sh. Nagataki. — Amsterdam, 1989. — P. 1—10.
9. Robbins J., Adams W. // Radiation and the Thyroid / Ed. Sh. Nagataki. — Amsterdam, 1989. — P. 11—24.
10. Ron E., Modan B., Preston D. et al. // Radiat. Res. — 1989. — Vol. 79. — P. 1—18.
11. Yoshimoto Y., Kato N., Schull W. J. Radiation Effects Research Foundation. — Tokyo, 1990.

Поступила 20.01.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1999

УДК 616-092:612.392.64.064]-053.2-084

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, Л. М. Петрова, С. В. Пермяков, О. В. Путина, Т. И. Самарчева, Т. Г. Стольникова, О. В. Воронова, В. Я. Копылова

ЙОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НА ЮГЕ ЦЕНТРАЛЬНО-ЧЕРНОЗЕМНОГО РЕГИОНА РОССИИ

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

В рамках проекта Международного детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), ВОЗ и ее Международного совета по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD) "Щитовидная железа: стандартизированный анализ йодного обеспечения в Европе" в августе 1997 г. обследовано 1419 детей 5—14 лет в 4 сельскохозяйственных районах Центрального Черноземья: в 2 районах (Валуйском и Ровеньском) на юге Белгородской области и в 2 (Бобровском и Репьевском) — на центрально-западной территории Воронежской области. Во всех районах стандартизированная по половозрастному принципу выборка состояла из 10 подгрупп каждого года жизни (включавших в среднем по 35—36 человек) при равномерном половом распределении. Содержание йода в утренней порции мочи определяли церий-арсенитовым методом. Родителям по единому протоколу задавали вопросы о характере питания. В целом в этом регионе по результатам проведенного исследования установлено наличие йодного дефицита легкой степени с колебаниями медианы йодурии от 69 до 86 мкг/л. Снижение ренальной экскреции йода ниже минимального уровня нормы (< 100 мкг/л) выявлено у 63% детей. У девочек экскреция микроэлемента достоверно выше, чем у мальчиков (на 10%). Выявлена трехфазная возрастная динамика интенсивности потери йода с мочой у обследованных детей с минимальными значениями в 6—11 лет и с двумя пиками, когда йодурия достоверно выше, — в

A total of 1419 children aged 5-14 years living in 4 agricultural regions of the Central Russia (in Southern Belgorod and Central Western Voronezh regions) were examined in August 1997 within the framework of Program of the UN International Childhood Foundation, WHO, and its International Committee for Iodine Deficiency Diseases Control "Thyroid: Standardized Analysis of Iodine Supply in Europe". Standard sampling in each region consisted of 10 subgroups for each year of life, 35-36 subjects per subgroup, with equal number of boys and girls. Iodine was measured in the morning urine by the cerium arsenite method. The parents were interviewed about nutrition using universal questionnaires. Slight iodine deficiency was detected in the region, the median of ioduria varying from 69 to 86 mcg/liter. Renal iodine excretion below the threshold normal value (<100 mcg/liter) was detected in 63% children. In girls the trace element excretion was significantly (10%) higher than in boys. A three-phase age-specific pattern of intensity of iodine loss with urine was detected, characterized by minimal values at the age of 6-11 years and two peaks with