

И. И. Дедов, А. Ф. Цыб, Е. Г. Матвеевко, В. Н. Омельченко, М. П. Боровикова, В. А. Петеркова, А. Н. Тюльпаков, В. И. Кандрор, Н. П. Гончаров, В. С. Паршин, Б. П. Мищенко, Т. В. Семичева, Т. И. Бурая, В. Ф. Степаненко

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОДНОМ ИЗ ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РАЙОНОВ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва, НИИ медицинской радиологии (дир. — проф. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в атмосферу было выброшено значительное количество радиоактивного материала, преимущественно ^{131}I , что привело к загрязнению огромных территорий в Восточной Европе [5]. Наиболее уязвимым органом при воздействии йодистых радионуклидов является щитовидная железа (ЩЖ). Радионуклиды йода способны оказывать непосредственное деструктивное воздействие на функционально активные элементы ЩЖ, а также стимулировать в ней аутоиммунные процессы [7]. В связи с этим уже в первые годы после аварии усилия практических врачей и исследовательский поиск были направлены на оценку состояния ЩЖ и выявление возможных клинических последствий ее поражения, таких, как аутоиммунный тиреоидит, новообразования ЩЖ, приобретенный и врожденный гипотиреоз [24]. В настоящее время уже накоплен достаточно большой фактический материал, однако имеющиеся сведения крайне разноречивы, что, видимо, обусловлено разнородностью изучаемых контингентов и разноплановостью методических подходов. Кроме того, в большинстве публикаций оценка состояния ЩЖ проведена без учета таких важнейших параметров, как индивидуальная доза поглощенного ЩЖ ^{131}I и степень йодной недостаточности в регионе.

Целью работы явилось изучение тиреоидного статуса у детей и подростков, проживающих в течение 5 лет в одном из районов с умеренным уровнем радиоактивного загрязнения.

Материалы и методы

В мае 1991 г. было обследовано 1214 детей и подростков (623 мальчика и 591 девочка) в возрасте от 5 до 18 лет, проживающих в Ульяновском районе Калужской области. После аварии плотность радиоактивного загрязнения в указанной зоне варьировала от 5 до 15 Ки/км². Йодная профилактика в данном районе не проводилась.

Доза поглощенного ЩЖ ^{131}I была определена прямым методом в июне 1986 г. (группа дозиметрии НИИ медицинской радиологии, руководитель В. Ф. Степаненко).

Размеры ЩЖ и ее структура оценивались как пальпаторно, так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Объем ЩЖ, измеренный с помощью УЗИ, сопоставлялся с возрастными нормами, разработанными ранее для детей и подростков средней полосы России [3].

Для характеристики функции ЩЖ определяли уровень ТТГ и свободного тироксина (сТ_4) в сыворотке (система "Amerlyte", фирма "Amersham", Великобритания). Нормальные показатели для нашей лаборатории: ТТГ — от 0,15 до 3,2 мЕД/л; сТ_4 — от 10 до 25 нмоль/л.

Присутствие сывороточных антител к микросомальному антигену (МА) и тиреоглобулину (ТГ) определялось твердофазным иммуноферментным методом в собственной модификации [1].

Степень йодной недостаточности оценивали путем измерения концентрации йода в разовой порции мочи (спектрофотометрия по результатам реакции Санделя — Колтхофа) на основании критериев Международного комитета по контролю йодного дефицита заболеваний [22].

Обработка данных проводилась на ПЭВМ с использованием параметрических и непараметрических методов статистики [2].

Результаты и их обсуждение

Авария на Чернобыльской АЭС была самой серьезной в истории освоения атомной энергии [6]. Вследствие длительного выброса радионуклидов, сложных метеорологических условий, несвоевременной йодной профилактики и длительного употребления загрязненной пищи большое количество населения на территории бывшего СССР в течение продолжительного времени было подвержено воздействию ^{131}I и других радиоактивных субстанций. В течение последних 5 лет структура тиреоидной патологии в загрязненных районах тщательно анализировалась. В настоящем исследовании нами представлены результаты обследования детей и подростков, проживающих в Ульяновском районе Калужской области, в зоне с умеренным уровнем радиоактивного загрязнения, удаленной приблизительно на 500 км от Чернобыля.

Доза радиоактивного йода, поглощенная ЩЖ, была определена у 1096 детей. 304 (27,74 %) ребенка не инкорпорировали ^{131}I , у 134 (12,23 %) доза не превышала 30 сГр, у 441 (40,24 %) — варьировала от 30 до 100 сГр, у 156 (14,24 %) — от 100 до 200 сГр и у 61 (5,56 %) ребенка доза ^{131}I превышала 200 сГр (рис. 1). Принимая во внимание интенсивность радиационного облучения в обследованной нами популяции, мы не ожидали значительных отклонений функции ЩЖ. В преж-

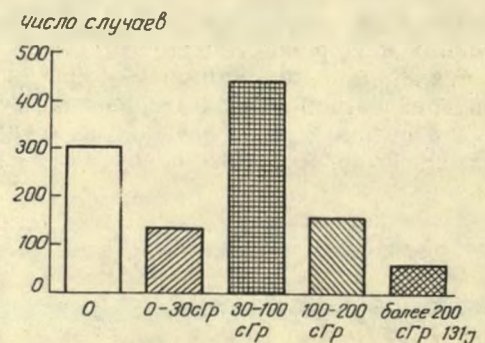


Рис. 1. Частотное распределение доз ^{131}I на ЩЖ.

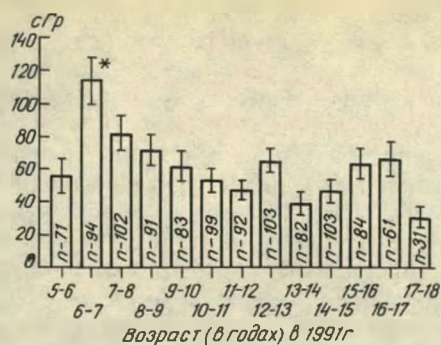


Рис. 2. Дозы ^{131}I на ЩЖ в зависимости от возраста.

Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению со всеми группами.

них исследованиях признаки тиреоидной гипотиреозной функции не определялись после облучения дозами ниже 1500 сГр [12]. У большинства наших пациентов доза на ЩЖ не превышала 100 сГр (см. рис. 1) — уровень, который обычно не связывают со значительным риском нарушения тиреоидной функции или развития опухолевых заболеваний. Однако данное положение может быть неверно применительно к изучаемой популяции. Во-первых, вследствие того что радиометрия проводилась приблизительно через месяц после радиоактивного загрязнения, максимальная доза неизвестна. Во-вторых, очень трудно предсказать эффект пролонгированного воздействия малых доз ^{131}I , обусловленного длительным приемом в пищу загрязненных продуктов.

Возраст обследованных нами пациентов варьировал от 5 до 18 лет, т. е. в 1986 г. все они были моложе 14 лет. Распределение дозы ^{131}I в зависимости от возраста представлено на рис. 2. Более высокие дозы ^{131}I отмечались у детей в возрасте от 6 до 9 лет. Средняя доза ($114,5 \pm 13,4$ сГр) у детей в возрасте от 6 до 7 лет была достоверно выше, чем во всех остальных возрастных группах (P — range от 0,000001 до 0,45). Мы считаем, что данная популяция должна заслуживать повышенного внимания. Возраст в момент радиоактивного облучения считается важным фактором, определяющим риск развития тиреоидной патологии. Доказано, что абсолютный риск развития радиационного рака ЩЖ в 2 раза выше у тех больных, которые были облучены в возрасте до 18 лет, по сравнению с лицами, подвергшимися облучению в более старшем возрасте. Было отмечено, что среди больных, получавших радиоактивный йод по поводу диффузного токсического зоба, риск развития аденомы ЩЖ более высокий в младшей возрастной группе [8]. Известно также, что среди жителей Хиросимы и Нагасаки встречаемость тиреоидных неоплазм выше у тех, которые пережили бомбардировку в возрасте до 30 лет, в сравнении с лицами более старшего возраста [15]. Кроме того, при катарактальном обследовании в Израиле лиц, получивших в детстве гамма-терапию по поводу грибкового поражения волосистой части головы, было показано, что пациенты, облученные в возрасте до 5 лет, в 3,1 раза чаще страдали впоследствии злокачественными заболеваниями ЩЖ, чем те, которые получали лечение в возрасте старше 5 лет [16]. Таким образом, чем младше ребенок, тем более чувствительна его ЩЖ к радиационному воздействию.



Рис. 3. Частотно-возрастное распределение детей с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ.

Это может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, абсолютная доза на ЩЖ выше у лиц с меньшей массой тела. Во-вторых, существуют, по-видимому, возрастные особенности метаболизма йода в ЩЖ. Показано, что после ингаляции одного и того же количества радиоактивного йода доза на ЩЖ у детей 1-го года жизни в 2 раза выше, чем у взрослых [4]. В настоящем исследовании мы также отметили более высокие дозы у детей младшей возрастной группы, особенно у тех, которым в 1986 г. было 1—3 года (см. рис. 2). Кроме отмеченных выше возрастных физиологических особенностей, повышенное потребление молока у этих детей также может играть большую роль.

УЗИ ЩЖ было проведено у 1158 детей. Увеличение ЩЖ (по сравнению с нормальным объемом для данного возраста) было выявлено у 246 (21,2 %) пациентов. На рис. 3 представлено возрастное распределение детей с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ. Как показано на рис. 3, среди детей старше 10 лет встречаемость увеличения ЩЖ была выше, чем среди детей более младшего возраста, однако эти различия недостоверны. Увеличение ЩЖ более часто отмечалось у девочек ($23,4 \pm 1,72$ %), чем у мальчиков ($17,1 \pm 1,51$ %; $p < 0,01$).

Степень увеличения ЩЖ оценивалась с использованием отношения индивидуального объема ЩЖ к верхней границе нормального объема ЩЖ для данного возраста (Vol/Vol_n). Доза ^{131}I , инкорпорированная прежде ЩЖ, у детей с увеличенной ЩЖ ($\text{Vol}/\text{Vol}_n > 1$) была несколько выше (в среднем 68,32 сГр, $n=230$), чем у детей с нормальным объемом щитовидной железы (в среднем 62,07 сГр, $n=862$). Различие между этими группами было достоверным, что подтверждено при анализе с помощью парного критерия Вилкоксона ($Z=0,016$). Обнаружена также слабая по силе, но достоверная корреляция между Vol/Vol_n и дозой ^{131}I ($R_{\text{Spearman}}=0,11$; $p=0,005$).

Сывороточные концентрации ТТГ и сТ_4 были определены у 463 обследуемых. Как видно на рис. 4, никаких значительных отклонений уровня ТТГ и сТ_4 нет.

Уровень как ТТГ, так и сТ_4 не коррелировал ни с дозой ^{131}I ($R_{\text{lineal}}=0,05$; $p=0,31$; $R_{\text{lineal}}=0,02$; $p=0,63$ соответственно), ни с Vol/Vol_n ($R_{\text{lineal}}=0,09$; $p=0,08$; $R_{\text{lineal}}=0,07$, $p=0,18$ соответственно).

Нами не было выявлено также достоверных различий при сопоставлении уровня ТТГ у детей

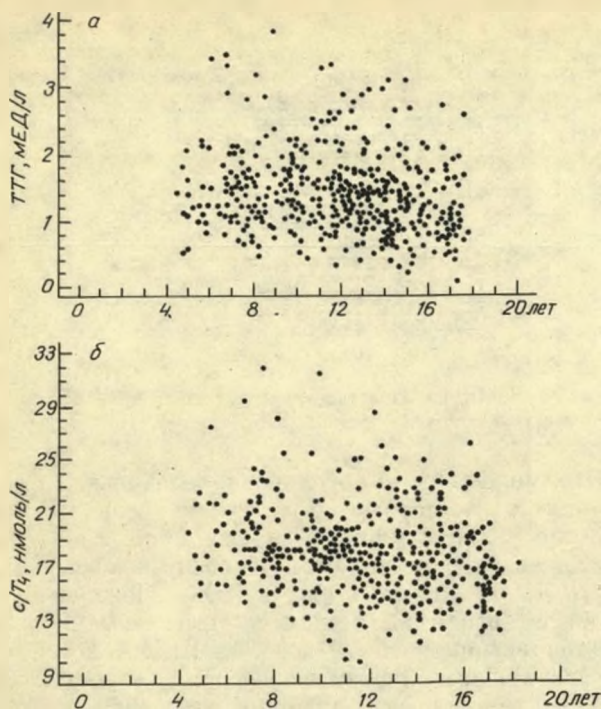


Рис. 4. Уровень ТТГ (а) и сТ₄ (б) в сыворотке в изучаемой популяции.

Представлены индивидуальные показатели и диапазон нормальных колебаний

с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ ($1,40 \pm 0,65$ мЕД/л против $1,30 \pm 0,65$ мЕД/л; $p = 0,21$), а также у лиц, инкорпорировавших и не инкорпорировавших ^{131}I ($1,36 \pm 0,63$ мЕД/л против $1,49 \pm 0,76$ мЕД/л; $p = 0,11$).

Таким образом, несмотря на отсутствие признаков нарушения функции ЩЖ, у значительного числа обследуемых (более чем у 20 %) определялось увеличение этого органа. В соответствии с данными некоторых исследователей в США и Японии, частота увеличения ЩЖ у детей варьирует от 1 до 6 % [13, 17, 19]. Кроме того, хорошо известно, что у женщин увеличение ЩЖ наблюдается чаще, чем у мальчиков, но лишь в 1,5 раза. Таким образом, такая высокая встречаемость увеличения ЩЖ в обследованной популяции может быть связана с влиянием какого-то дополнительного фактора. Одним из таких факторов может быть йодная эндемия. Нами была исследована концентрация йода в разовой порции мочи у 823 детей. Средняя концентрация йода в моче, рассчитанная для всей популяции, была в пределах нормы — $10,91 \pm 8,489$ мкг/дл (индивидуальные показатели и среднее значение представлены на рис. 5), что в соответствии с критериями, предлагаемыми Международным комитетом по контролю йодного дефицитных заболеваний [22], позволяет исключить существование йодной недостаточности, во всяком случае выраженной.

Принимая во внимание выявленную зависимость между дозой ^{131}I и степенью увеличения ЩЖ (Vol/Vol_n), нельзя исключить роль радиационного фактора. Между тем, для того чтобы точно установить, действительно ли частота встре-

чаемости увеличения ЩЖ в данной популяции выше, чем у лиц, проживающих на незагрязненных территориях со сходной экологией, необходимы дальнейшие четко организованные контролируемые исследования.

У большинства пациентов при сонографии не было выявлено никаких структурных изменений. Однако у 9 детей в ЩЖ были обнаружены узлы или кисты и у других 3 пациентов отмечались признаки тиреоидита. Частота выявления узловых образований (0,73 %) согласуется с результатами других исследований у здоровых детей, в соответствии с которыми узлы в ЩЖ отмечаются в 0,22 % [23] и 1,8 % [18] случаев. Однако известно, что радиационное облучение связано с повышением риска возникновения как доброкачественных, так и злокачественных узлов [21], поэтому в последующем необходим тщательный мониторинг всей популяции.

Исследования на выявление антител к МА и ТГ были проведены у 599 детей. Антитела к МА были обнаружены у 26 (4,3 %) и к ТГ — у 43 (7,2 %). У 17 (2,8 %) обследуемых определялись антитела к обоим антигенам. Нами была изучена частота встречаемости аутоантител в зависимости от полученной прежде дозы ^{131}I . У детей, имевших антитела к МА (рис. 6, а), доза ^{131}I была значительно выше, чем у тех, у которых эти антитела отсутствовали ($122,2 \pm 28,63$ сГр против $66,7 \pm 3,95$ сГр; $p = 0,006$).

Как показано на рис. 6, б и в, аналогичная картина отмечалась при сравнении дозы ^{131}I у «ТГ-положительных» и «ТГ-отрицательных» детей ($104,5 \pm 15,95$ сГр против $65,9 \pm 4,07$ сГр; $p = 0,010$), а также у детей с наличием антител к обоим антигенам и у которых аутоантитела не определялись ($119,5 \pm 28,08$ сГр против $65,2 \pm 3,96$ сГр; $p = 0,018$).

Следует отметить, что частота выявления антител была приблизительно такая же, как и в нормальных популяциях [11, 14], однако отмеченная взаимосвязь антителообразования и дозы ^{131}I может представлять некоторый интерес. Можно предположить, что радиоактивный йод действует как повреждающий фактор, вызывая вторичное образование антител. Такой механизм может играть роль при подостром тиреоидите, при котором антитела к МА и ТГ могут персистировать в течение нескольких месяцев или даже определяться по-

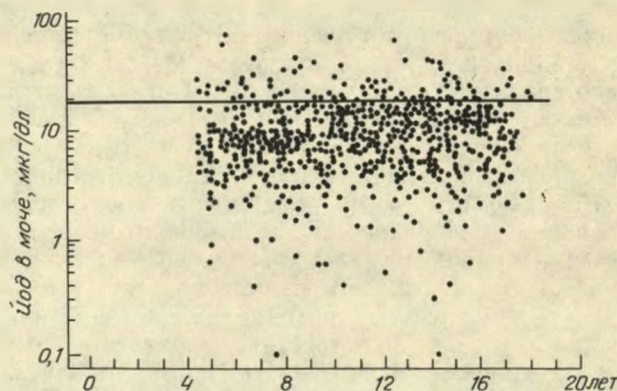


Рис. 5. Концентрация йода в моче в изучаемой популяции. Представлены индивидуальные показатели и средний уровень.

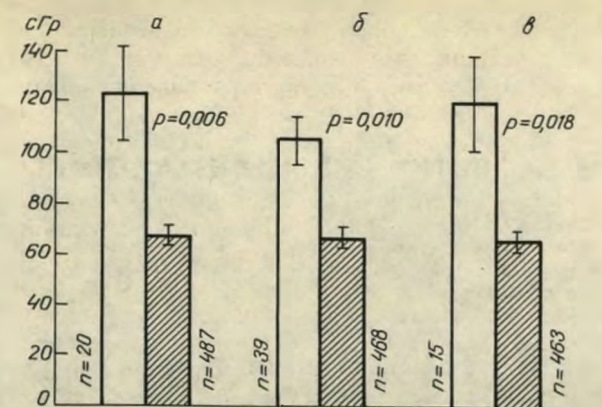


Рис. 6. Доза ^{131}I на ЩЖ в зависимости от наличия анти-тиреоидных антител.

а — МА, б — ТГ, в — одновременно МА и ТГ. Светлые столбики — дети с наличием антител, заштрихованные — дети с отсутствием антител.

стоянно [25, 26]. С другой стороны, радиация может первично вызывать определенные изменения в иммунной системе, результатом чего являются стимуляция поликлональных В-клеток и усиленный синтез антител или нарушение функции Т-супрессоров [9, 20]. Чтобы оценить значимость этой теории, целесообразно исследовать в данной популяции антитела к другим органам.

Заключение

Таким образом, через 5 лет после Чернобыльской аварии в обследованной нами популяции не было выявлено значительных изменений со стороны ЩЖ. Между тем высокая встречаемость увеличения ЩЖ, ее связь с предшествующим облучением, а также установленная зависимость между дозой ^{131}I и присутствием анти-тиреоидных антител могут свидетельствовать о том, что определенное увеличение уровня возникновения тиреоидной патологии может быть ожидаемо в последующие годы.

ЛИТЕРАТУРА

- Внотченко С. Л., Коннова Е. В., Юрьева Н. П. Непрямой иммунофлюоресцентный метод определения анти-тиреоидных антител: Метод. рекомендации. — М., 1984.
- Статистические методы и вычислительная техника в социально-гигиенических исследованиях / Под ред. Е. Н. Шигана. — М., 1977.
- Цыб А. Ф., Паршин В. С., Горобец В. Ф. и др. // Педиатрия. — 1990. — № 5. — С. 51—55.
- Age-related variation in thyroidal exposures from fission-produced radioiodines // Developmental Toxicology of Energy-Related Products. Report No Conf.— 771017: US Nuclear Regulatory Commission and the Energy Research and Development Administration. — Washington, 1978. — P. 330.
- Basic M., Kasal B., Simonovic I., Jukic S. // Int. J. Radiat. Biol. — 1988. — Vol. 54, N 2. — P. 167—177.
- Collins S. L. // Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy / Ed. S. Falk. — New York, 1990. — P. 48.
- DeGroot L. J. // Bailliere's clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2. — P. 777—789.

- Dobyns B. M., Sheline G. E., Workman J. G. et al. // J. clin. Endocr. — 1974. — Vol. 38. — P. 976.
- Drexhage H. A., Bottazzo G. F. // Pediatric Thyroidology / Eds F. Delange et al. — Basel, 1985. — P. 90—105.
- Foley T. P. Jr. // Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology / Ed. S. A. Kaplan. — Philadelphia, 1982. — P. 96—109.
- Hawkins B. R., Chean P. S., Dawkins R. L. et al. // Lancet. — 1980. — Vol. 2. — P. 1057—1060.
- Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRV: 1990). — Washington, 1990.
- Inoue M., Taketani N., Sato T., Nakajima H. // Endocr. Jap. — 1975. — Vol. 22. — P. 483—488.
- Mori T., Kriss J. P. // J. clin. Endocr. — 1971. — Vol. 33. — P. 688—698.
- Prentice R. L., Kato H., Yoshimoto K. et al. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1982. — Vol. 62. — P. 207—212.
- Rallison M. L., Dobyns B. M., Keating F. R. et al. // Amer. J. Med. — 1974. — Vol. 56. — P. 45.
- Rallison M., Dobyns B., Keating F. et al. // J. Pediat. — 1975. — Vol. 86. — P. 675.
- Rallison M., Dobyns B., Keating F. et al. // J. A. M. A. — 1975. — Vol. 233. — P. 1069—1072.
- Reiter E. O., Root A. W., Retting K. // J. Pediat. — 1981. — Vol. 99. — P. 507—518.
- Roitt I. M., Male D. K., Cooke A., Lydyard P. M. // Springer Semin. Immunopath. — 1983. — Vol. 61. — P. 51—66.
- Rojeski M. T., Gharib H. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 428—436.
- Thilly C. H., Bourdoux P., Swennen B. et al. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al. — Amsterdam, 1987. — P. 181—194.
- Trowbridge F. L., Matovinovic J., McKaren G. D., Nichaman M. A. // Pediatrics. — 1975. — Vol. 56. — P. 82—90.
- Van Middlesworth L. // Advanc. intern. Med. — 1989. — Vol. 34. — P. 265—284.
- Volpe R., Row V. V., Ezrin C. // J. clin. Endocr. — 1967. — Vol. 27. — P. 1275—1284.
- Volpe R. // Pediatric Thyroidology / Eds F. Delange et al. — Basel, 1985. — P. 252—264.

Поступила 19.02.93

I. I. Dedov, A. F. Tsyb, Ye. G. Matveyenko, V. N. Omelchenko, M. P. Borovikova, V. A. Peterkova, A. N. Tyulpakov, V. I. Kandror, N. P. Goncharov, V. S. Parshin, B. P. Mischenko, T. V. Semicheva, T. L. Buraya, V. F. Stepanenko — SOME CHARACTERISTICS OF THE THYROID STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN ONE OF THE KALUGA REGIONS CONTAMINATED WITH RADIONUCLIDES

Thyroid status was examined in 1214 children living in the Ulyanov district of the Kaluga region contaminated with radionuclides. Thyroid size and structure were assessed using ultrasonic examination, its function was characterized based on thyrotropin and free thyroxine measurements. Specific autoimmunity was evaluated from assays of antibodies to microsomal antigen and thyroglobulin. The resultant values were assessed with due consideration for the individual dose of ^{131}I absorbed by the thyroid. Thyroid enlargement was detected in 21.2 %, nodular goiter in 0.79 % of the examinees. A reliable positive correlation was found between the degree of thyroid enlargement and ^{131}I absorbed dose. Functional parameters (thyrotropin and free thyroxine) were within the normal range, no correlation was detected between hormonal parameters, thyroid size, and ^{131}I absorbed dose. Antibodies to microsomal antigen were detected in 4.3 %, to thyroglobulin in 7.2 %, to both in 2.8 % of the examinees, this being within the normal range in the population; but a relationship was detected between antibody production and absorbed dose of ^{131}I . Hence, though no noticeable changes in the thyroid status were detected 5 years after the accident in the population examined, the revealed correlations between thyroid enlargement, presence of antithyroid antibodies, and ^{131}I dose may be indicative of a possible growth of thyroid morbidity.