

О.В. Камінський

ЗВ'ЯЗОК СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ГОРМОНАЛЬНИМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СТАТУСОМ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМНУ", Київ

ВСТУП

Високу розповсюдженість патології щитоподібної залози (ЩЗ) серед населення України пов'язано з комбінованою дією несприятливих природних, антропогенних та індивідуальних чинників на тлі відсутності ефективної системи запобіжних медичних заходів. На цей час саме генетична схильність, що виконує роль тригера, та обумовлені нею імунні порушення вважаються головними чинниками, що передують багатьом захворюванням, у т.ч. ЩЗ [1-3].

Технологічні властивості реакторів атомних електростанцій обумовлюють аварійні викиди радіонуклідів, які переважно складаються з низки ізотопів йоду та телуру (аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) та Фукусімі), що є тропними до ЩЗ, молочної залози, шлунка, тимуса, надниркових залоз, печінки, матки, яєчників, головного мозку тощо. ЩЗ здатна накопичувати значну кількість цих ізотопів, що призводить до розвитку радіоіндукованої тиреоїдної патології. Наслідки аварії на ЧАЕС обтяжено існуючим на території України природним йодним дефіцитом, який сприяє підвищеній вразливості клітин ЩЗ до дії негативних чинників і, отже, підсилює вплив на залозу надмірного іонізуючого випромінювання (ІВ) – як зовнішнього (γ -промені), так і внутрішнього (від накопичених ізотопів), і збільшує ризик розвитку тиреоїдної гіперплазії.

Метою даного дослідження було встановлення зв'язків між структурно-функціональним станом ЩЗ і гормональним і метаболічним статусом у різних категорій постраждалих від аварії (ПВА) на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Основну групу обстежених становили учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС. Їх розподілили на дві підгрупи залежно від характеру отриманого опромінення. До групи А (358 осіб) увійшли УЛНА перших місяців (йод-

ного періоду) 1986 року, які зазнали комбінованої дії зовнішнього γ -випромінювання (у межах 0,1-7,1 Гр, середня ефективна доза – 186 мГр) і внутрішнього опромінення (20-500 мГр) від накопичених ізотопів йоду ($^{123-126}\text{I}$, $^{131-135}\text{I}$), телуру ($^{123-131}\text{Te}$ і ^{132}Te), ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{226}Ra , ^{238}U , ^{239}Pu , тропних до тканин ЩЗ, головного мозку та інших органів. Групу Б (55 осіб) склали УЛНА 1986-1987 рр. позайодного періоду, які зазнали лише зовнішнього γ -опромінення (у межах 0,05-0,5 Зв, середня ефективна доза 127 мГр). У частини обстежених осіб із групи А верифікацію доз зовнішнього опромінення проведено за даними розрахунку хромосомних мутацій.

До групи порівняння В включили 193 особи, головним чином із числа мешканців м. Прип'яті, евакуйовані з 30-кілометрової зони відчуження у період 26.04-05.05.1986 р., які зазнали зовнішнього γ -опромінення (у межах 0,05-0,75 Зв, середня ефективна доза 20 мЗв) і внутрішнього накопичення низки ізотопів, що призвело до опромінення ЩЗ у середній дозі 490 мГр (середня ефективна доза 10 мГр). Групу порівняння Г сформовано з 589 мешканців України, переважно з м. Києва та Київської області, які офіційно не зазнали впливу ІВ під час аварії на ЧАЕС.

У ході дослідження застосовували ретроспективний аналіз даних із залученням результатів загальноновизнаних клінічних, антропометричних, інструментальних, лабораторно-біохімічних, гормональних і статистичних методів дослідження.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з обчисленням середніх величин, стандартних відхилень середніх величин ($M \pm \sigma$) і довірчих інтервалів. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Кореляцію між кількісними змінними розраховували за допомогою параметричного (лінійного) коефіцієнта Пірсона – r , для малочисельних вибірок використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – r_s . Для порівняння двох змінних, що вва-

жаються взаємно незалежними, застосовували критерій χ^2 (розподілення Пірсона), що обчислювався за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 6.0 для Windows XP2/7 (StatSoft, 2001). У статистичній обробці використовували програми Microsoft Excel 2007 для Windows XP2/7, SPSS v.17-19 для Windows XP2/7 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пошук доступних літературних джерел виявив обмежену кількість публікацій з питань непухлинних захворювань ЩЗ, пов'язаних з опроміненням внаслідок аварії на ЧАЕС, до того ж більшість із цих публікацій присвячено ураженню ЩЗ у дітей [4-7].

Результати першого з досліджень дорослої популяції продемонстрували наявність вірогідного зв'язку ($p < 0,0001$) між дією ІВ і незлоякісними тиреоїдними патологіями, а також залежність їх тяжкості від віку на момент опромінення ($p = 0,02$) з підвищеним ризиком для осіб, молодших за 20 років [8].

В іншому дослідженні, яке охоплювало 4091 особу з тих, хто пережив атомне бомбардування у Хіросімі та Нагасакі, через 55-58 років після опромінення захворювання ЩЗ було знайдено у 44,8% випадків ($p < 0,001$; 32,2% чоловіків і 51,0% жінок) [9]. Поширеність усіх твердих вузлів, злоякісних пухлин, доброякісних вузлів і кіст становила 14,6%, 2,2%, 4,9% і 7,7% відповідно. Встановлено вірогідну залежність "доза-ефект" ($p < 0,001$) для діапазону опромінення ЩЗ 0,449-0,087 Зв. Але автори не виявили статистично значущої залежності "доза-ефект" для аутоімунних захворювань ЩЗ – наявності тиреоїдних антитіл, гіпотиреозу та хвороби Грейвса, діагнованих у 28,2% ($p = 0,2$), 3,2% ($p = 0,92$) і 1,2% ($p = 0,1$) випадків відповідно [10].

Отримані нами дані обстеження мешканців України, які зазнали впливу ІВ, відрізняються від наведених вище й дозволяють збагатити картину уражень ЩЗ під дією іонізуючого випромінювання.

У ПВА на ЧАЕС гіпертрофічні, гіперпластичні й аутоімунні захворювання розвивалися частіше, ніж у групі контролю. Найбільша їх частота спостерігалась у групі А, в якій превалювали дифузна нетоксична (40,4%; $p = 0$) і вузлова (23,1%; $p \leq 0,001$) форми зоба (у групі контролю 4,8% і 17,6%, відповідно). В обстежених групи Б виявлено більше випадків хронічного аутоімунного тиреоїдиту ($\chi^2_{(Yates)} = 8,53$, $p = 0,003$ до контролю; рис. 1).

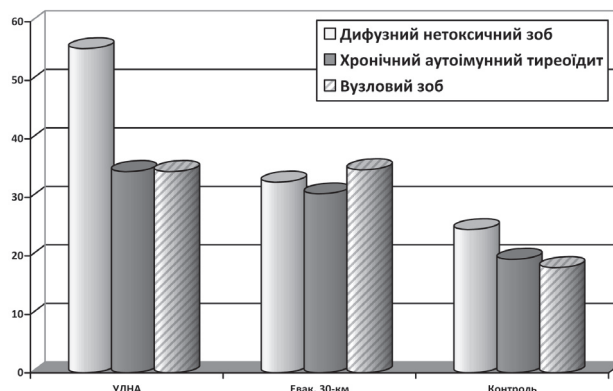


Рис. 1. Частота патологій ЩЗ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС ($IMT \geq 30$ кг/м²).

Встановлено, що у ПВА на ЧАЕС частота тиреоїдної патології, поряд зі збільшенням об'єму ЩЗ, зниженням ехогенності залози та її ультразвуковою неоднорідністю з наявним фіброзом, зростає пропорційно індексу маси тіла. Таку залежність відзначено для гіпертрофічних, гіперпластичних та аутоімунних процесів у ЩЗ і для субклінічних порушень функції залози (рис. 2).

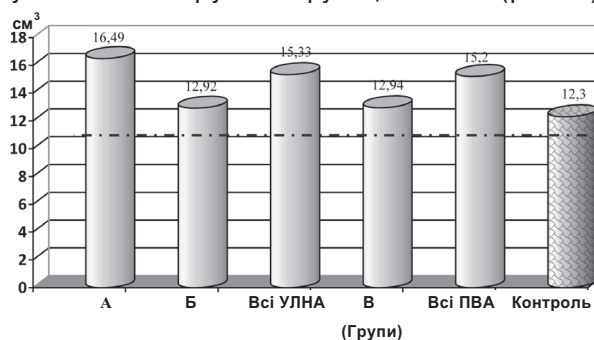


Рис. 2. Порівняння об'єму ЩЗ у хворих на ХАТ із різних груп дослідження, які не мають вузлового зоба.

Збільшення об'єму ЩЗ в осіб із вищим ІМТ знайдено як у групах ПВА, так і в групі контролю, хоча воно було вірогідно більшим в УЛНА ($p = 0,0004$). З цих даних можна зробити висновок, що пряма залежність об'єму ЩЗ від ІМТ є загальною закономірністю, а ІВ справляє додатковий стимулюючий вплив на тканину ЩЗ, сприяючи посиленню тиреоїдної гіпертрофії (рис. 3).

Вивчення гормонального та метаболічного статусу УЛНА (групи А та Б) виявило кореляцію між станом ЩЗ обстежених осіб і рівнями ТТГ, С-пептиду та кортизолу. Встановлено також, що більшість характеристик ЩЗ, отриманих шляхом УЗД-дослідження, корелюють з інсуліно- та

лептинорезистентністю, а ступінь вузлового зоба – з рівнями церебральних гормонів: мелатоніну і α -меланоцитстимулюючого гормону (α -МСГ).

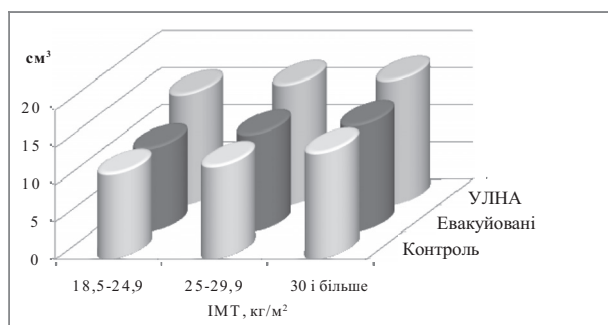


Рис. 3. Об'єм ЩЗ залежно від індексу маси тіла та категорії постраждалих осіб (евакуйовані – евакуйовані з 30-км зони відчуження).

Розвиток дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ) залежав від вмісту таких гормонів, як серотонін ($r^2=0,8$), лептин ($r^2=0,95$), кортизол ($r^2=0,95$), а також від наявності інсулінорезистентності ($\text{QUICKI}_{\text{інсулін}}, r^2=0,79$; табл. 1). В усіх ПВА на ЧАЕС виявлено статистично значуще збільшення об'єму ЩЗ, надто в УЛНА й одного періоду 1986 року (тобто в осіб, які отримали комбіноване опромінення ЩЗ у найвищих до-

зах) із хронічним автоімунним тиреоїдитом (ХАТ).

На розвиток вузлового зоба в УЛНА впливали рівні α -МСГ ($r^2=0,7$) і мелатоніну ($r^2=0,99$), а субклінічні порушення функції ЩЗ ($r^2=0,63$) стійко корелювали з інсулінорезистентністю ($\text{QUICKI}_{\text{с-пептид}}, r^2=0,53$) і лептинорезистентністю (індекс лептину, $r^2=0,59$). Статистично значущий зв'язок відзначено між ХАТ і рівнями інсуліну ($r=0,73$; $p \leq 0,01$) та лептину ($r=1$; $p \leq 0,01$), а також пов'язаними з ними лептино- ($r=0,9$; $p \leq 0,01$) та інсулінорезистентністю ($\text{НОМА}_{\text{інсулін}}, r=0,68$; $p \leq 0,01$). Розвиток ХАТ мав значну кореляцію до С-пептиду ($r^2=0,61$) і $\text{НОМА}_{\text{с-пептид}}$ ($r=0,87$).

Отже, аналіз клінічних даних дозволив вперше встановити у ПВА залежність стану тиреоїдної системи не лише від дії несприятливих чинників аварії на ЧАЕС, а й від рівнів нетиреоїдних гормонів та індексу маси тіла, які справляють стимулюючий вплив на розвиток гіперпластичних, гіпертрофічних й автоімунних процесів у ЩЗ, надто в УЛНА.

ВИСНОВКИ

1. Високу розповсюдженість патології ЩЗ серед населення України пов'язано як із комбінованою дією низки несприятливих природних, антропогенних та індивідуальних чинників, так і

Таблиця 1

Кореляційна залежність (r) між об'ємом щитоподібної залози та гормональним статусом в УЛНА на ЧАЕС

Лабораторний показник	Статистичний показник	Результат
Тиреотропний гормон	r	-0,075
	r^2	0,284
	n	208
Серотонін	r	-0,165
	r^2	0,336
	n	36
α -МСГ	r	0,136
	r^2	0,303
	n	59
Мелатонін	r	0,215
	r^2	0,207
	n	36
С-пептид	r	0,140
	r^2	0,296
	n	58
$\text{НОМА}_{\text{с-пептид}}$	r	0,130
	r^2	0,334
	n	57

Закінчення табл. 1

Лабораторний показник	Статистичний показник	Результат
QUICKI _{c-пептид}	r	-0,023
	r ²	0,864
	n	57
Антитіла до інсуліну	r	-0,089
	r ²	0,572
	n	43
Інсулін	r	-0,105
	r ²	0,392
	n	68
HOMA _{інсулін}	r	-0,086
	r ²	0,488
	n	67
QUICKI _{інсулін}	r	-0,076
	r ²	0,541
	n	67
Лептин	r	0,014
	r ²	0,931
	n	42
Індекс лептину	r	-0,014
	r ²	0,928
	n	42
Кортизол	r	-0,057
	r ²	0,678
	n	55

з наявністю асоціативних зв'язків із гормональним і метаболічним статусом.

2. Основними наслідками опромінення ЩЗ у ПВА на ЧАЕС слід вважати ДНЗ, вузловий зоб та ХАТ, за яких спостерігається схильність до більш значного збільшення об'ємів ЩЗ, ніж у групі контролю.

3. Збільшення об'єму ЩЗ пропорційно зростанню ІМТ має характер загальної закономірності. В УЛНА це збільшення є більш значущим ($p=0,0004$), ніж у групі контролю ($p=0,001$), незалежно від наявної форми тиреоїдної патології.

4. Підвищені рівні інсуліну, лептину та кортизолу, а також пов'язані з ними інсуліно- та лептинорезистентність посилюють вплив ІВ на стан ЩЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Schonfeld S.J.* Common genetic variants in sex hormone pathway genes and papillary thyroid cancer risk [Text] / S.J. Schonfeld, G. Neta, E.M. Sturgis [et al.] // *Thyroid*. – 2012. – №2. – P. 151-156.
2. *Bochukova E.* A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene [Text] / E. Bochukova, N. Schoenmakers, M. Agostini [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – № 3. – P. 243-249.
3. *Panicker V.* Genetics of thyroid function and disease [Text] / V. Panicker // *Clin Biochem Rev*. – 2011. – №4. – P. 165-175.
4. *Li Volsi V.* Pathology of thyroid disease [Text] / V. Li Volsi. // In Braveman LE, Utiger RD: *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, [8th ed.]. Philadelphia: Lippincott, 2000. – 496 p.
5. *Mettler F.A.* Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F.A. Mettler, M.R. Williamson, H.D. Royal [et al.] [Text] // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268. – P. 616-619.
6. *Schneider A.B.* Dose response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. [Text] / A.B. Schneider, E. Ron, J. Lubin [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1997. – Vol. 77. – P. 362-369.
7. *Pacini F.* Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident [Text] // F. Pacini, T. Vorontsova, E. Molinaro [et al.] // *Acta Paediatr*. – 1999. – Vol. 88. – P. 23-27.
8. *Wong F.L.* Noncancer diseases incidence in atomic bomb survivors: 1958-1986 [Text] / F.L. Wong, M. Yamada, H. Sasaki [et al.] // *Radiat. Res*. – 1993 – № 135. – P. 418-430.

9. *Pacini F.* Radiation and thyroid autoimmunity / F. Pacini, T. Vorontsova, E. Molinaro¹, E. [et al.] [Text] // International journal of Radiation Medicine. – 1999. № 3-4. -P. 20-24.
10. *Imaizumi M.* Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure [Text] / M. Imaizumi, T. Usa, T. Tominaga [et al.] // JAMA. – 2006. – № 9. – P. 1011-1022.

РЕЗЮМЕ

Связь состояния щитовидной железы с гормональным и метаболическим статусом у пострадавших в результате аварии на ЧАЭС
А.В. Каминский

Анализ клинических данных позволил впервые установить зависимость состояния тиреоидной системы не только от воздействия неблагоприятных факторов аварии на Чернобыльской АЭС, но и от уровней нетиреоидных гормонов и индекса массы тела, которые оказали дополнительное стимулирующее влияние на развитие гиперпластических, гипертрофических и аутоиммунных процессов, особенно у участников ликвидации последствий аварии. Эффекты облучения щитовидной железы усилива-

ются за счет влияния увеличенных концентраций инсулина, лептина и кортизола, наличия связанных с ними инсулино- и лептинорезистентности.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской атомной электростанции, участники ликвидации аварии, ионизирующее излучение, эндокринная система, щитовидная железа.

SUMMARY

Change of thyroid in Chernobyl accident survivors under impact of endogenous hormonal factors

A. Kaminskyi

Clinical data analysis for the first time resulted in identification of thyroid system status depending not only on the unfavorable factors of the Chernobyl NPP accident but on non-thyroid hormone values and body mass. The endogenous drivers had an extra stimulating impact on hyperplastic, hypertrophic and autoimmune process onset especially in the accident clean-up workers. Thyroid radiation effects are amplified due to the increased concentrations of insulin, leptin, cortisol, both with and leptin resistance and insulin resistance attributed to that.

Key words: Chernobyl nuclear power plant accident, liquidators, ionizing radiation, endocrine system, thyroid gland.

Дата надходження до редакції 03.09.2012 р.