

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.441-006.04-07-053.2:614.7

В. Г. Поляков, Т. Г. Глазкова, Л. Ф. Романова,
Д. Е. Шилин, Т. Н. Васина, Т. А. Спиридонова,
С. А. Маякова, Л. А. Дурнов

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА РАЗВИТИЯ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

НИИ детской онкологии и гематологии, Лаборатория
медицинской кибернетики, НИИ клинической онкологии, отделение
эндокринологии Российской медицинской академии последипломного
образования

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) привела к радиационному загрязнению огромной территории нескольких областей России. Самая неблагоприятная радиационная обстановка сложилась в Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областях. При радиационно-эпидемиологических исследованиях в них выделены 22 района с плотностью выпадения радиоактивных осадков (по ^{137}Cs) от 1 до 15 Ки/км² [6], в которых проживает около 200 тыс. детей.

Основными радиоактивными элементами, представляющими опасность для населения, являются изотопы йода, цезия, стронция. В развитии патологии щитовидной железы (ЩЖ), особенно в детском и подростковом возрасте, особую роль играет радиоактивный йод (^{131}I). Публикации последних лет [2, 4, 9] указывают на значительное увеличение у детей тиреоидной патологии, в том числе и опухолевых заболеваний.

Цель настоящего исследования — анализ состояния здоровья и гормонального статуса у детей с увеличенной ЩЖ, проживающих в зонах поражения радионуклидами, а также выявление факторов риска развития тиреоидной патологии и разработка рекомендаций по формированию групп онкологического риска среди детского населения.

Материалы и методы. Сотрудниками НИИ детской онкологии ОНЦ РАМН была проведена диспансеризация детского населения трех районов Орловской области (Свердловского, Залегощенского и Ново-Деревеньковского), численность которого составляет около 11 тыс. Медицинскому обследованию подвергнуто более 3 тыс. детей, т. е. практически каждый четвертый ребенок.

Обследованные районы относятся к сельской местности, для которой, по сведениям местных служб санитарного надзора, характерна неблагоприятная экологическая ситуация, связанная с загрязнением почвы, источников водоснабжения и продуктов питания сельскохозяйственными токсикантами. Характеристика плотности радиационного загрязнения этих территорий [6] представлена в табл. 1.

В последние годы почвоведом было научно доказано повсеместное обеднение почв важным микроэлементом — йодом [5]. Орловская область является очагом природной йодной недостаточности и эндемического зоба. Ранее нами были получены данные о выраженной напряженности — до 48% — зобной эпидемии на обследованных территориях [3].

По критериям ВОЗ, единственно адекватным методом определения йодного обеспечения организма человека должны служить не косвенные характеристики среды, а прямая оценка по экскреции йода с мочой. Как показали исследования, проведенные на кафедре детской эндокринологии Российской академии последипломного образования, показатель медианы йодурии составляет 39 мкг/л при норме более 100 мкг/л [2], что отражает умеренно выраженный йодный дефицит (данные предоставлены Д. Е. Шилиным, Т. Н. Васиной, 1995 г.).

129 пациентов из числа осмотренных врачами имели тиреоидную

V.G. Polyakov, T.G. Glazkova, L.F. Romanova, D.E. Shilin,
T.N. Vasina, T.A. Spiridonova, S.A. Mayakova,
L.A. Durnov

COMPUTER-BASED ANALYSIS OF RISK FACTORS OF THYROID PATHOLOGY IN CHILDREN EXPOSED TO MULTIFACTORIAL ENVIRONMENTAL POLLUTION

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology,
Laboratory of Medical Cybernetics, Research Institute of Clinical
Oncology, N.N. Blokhin CRC RAMS; Endocrinology Department,
Russian Post-Graduate Medical Training Academy

The Chernobyl catastrophe led to pollution of a vast territory of several Russian regions. The radiational situation is the poorest in Regions of Bryansk, Tula, Orel and Kaluga. Radioepidemiology studies detected 22 areas with a children population about 220,000 in which density of radioactive (^{137}Cs) fallout ranged from 1 to 15 Ci/sq.km [6].

The main dangerous radioactive elements are isotopes of iodine, cesium, strontium. Radioactive iodine contributes significantly to development of thyroid pathology, especially in children and adolescents. Recent publications [2,4,9] report of a considerable increase in thyroid childhood pathology including neoplastic diseases.

The purpose of this study was to analyse health and hormonal status in children with thyroid enlargement living in areas with nuclide pollution as well as to determine thyroid pathology risk factors and to develop recommendations for screening groups at high risk of cancer among the children.

Materials and Methods. Workers of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, CRC RAMS, conducted a medical survey of pediatric population of three areas of the Region of Orel (Sverdlovsky, Zalegoshinsky and Novo-Derevenkovsky) with population about 11,000. More than 3,000 children, i.e. practically every fourth child, underwent medical examination.

The study was performed in rural areas with poor ecological situation due to pollution of soil, water and foods supply sources with agricultural toxicants. Radiation pollution pattern in these territories [6] is presented in table 1.

Soil scientists note depletion of an important microelement iodine [5]. The Region of Orel is a place of natural iodine deficiency and endemic goiter. We previously obtained evidence of a marked intensification up to 48% of the goiter endemism in the territory studied [3].

According to WHO criteria direct measurement of iodine excretion in urine, rather than indirect assessment of environmental characteristics, is the only adequate methodology of determination of iodine supply to the human body. According to findings of the Chair of Pediatric Endocrinology of the Russian Post-Graduate Medical Training Academy ioduria median in the territories studied was 39 mcg/l, the normal level being 100 mcg/l [2], which was evidence of moderate iodine deficiency (data supplied by D.E. Shilin, T.N. Vasina, 1995).

Of the number of children examined 129 had (test group) and 88 had no (control) thyroid pathology. In the test group 121 children had diffuse thyroid enlargement (grade I 20%, grade II 50%, grade III 30%), and the remaining 8 children presented with nodular goiter. All the children were living in the same territory. The patients age was ranging from 3 to 16 years.

Our findings confirmed the greater proneness of females to thyroid pathology: the relationship of girls and boys was 65% versus 35%

патологично (основная группа), а 88 ее не имели (контрольная группа). В основной группе у 121 ребенка имелось диффузное увеличение ЩЖ (I степени у 20%, II — у 50% и III — у 30%), а у 8 — узловой зоб. Все дети проживали на одних и тех же территориях. Возраст обследованных от 3 до 16 лет.

Наши данные подтвердили известные представления о предрасположенности к тиреоидной патологии в основном лиц женского пола: соотношение девочек и мальчиков составило 65% : 35% и достоверно не различалось в основной и контрольной группах.

Особое внимание в работе обращалось на связь патологии ЩЖ с отягощенным семейным анамнезом по тиреоидной патологии и онкологическим заболеваниям, на состояние здоровья матери и отца ребенка, профессиональный статус родителей и профвредности; уточнялась связь заболеваний ЩЖ у ребенка с фактом участия его отца в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Гормональные показатели тиреоидного комплекса оценивали методом радиоиммунного анализа по содержанию в сыворотке крови тиротропного гормона (ТТГ, МП ДИАС — Красноярск), трийодтиронина и тироксина (Т₃ и Т₄, СП БЕЛОРИС — Беларусь), тироглобулина (ТГ, ПО ИБОХ — Беларусь). Антигитиреоидный аутоиммунитет исследовали радиоиммунологическим методом по гуморальному звену путем определения антител к ТГ (АтТГ, ПО ИБОХ — Беларусь). В качестве неспецифических опухолевых маркеров служили данные о содержании в сыворотке крови раково-эмбрионального антигена (РЭА), β₂-микроглобулина (β₂-МГ) и ферритина (FER), оцененные радиоиммунологическим и иммунорадиометрическим методами (ПО ИБОХ — Беларусь) [8, 10].

Информация об обследованных детях была внесена в компьютерную консультативную систему с базой данных VEBER, разработанную в лаборатории медицинской кибернетики ОНЦ РАМН. Начиная с 1993 г. с помощью этой системы осуществляются динамическое наблюдение за состоянием здоровья неблагополучных детей из зон, пораженных малыми дозами радионуклидов, и статистический анализ данных [1, 7].

Результаты. При изучении семейного анамнеза детей, проживающих в зонах радиационного контроля, установлено, что по онкологическим заболеваниям он отягощен в обеих группах в равной мере (11—17%). Отклонения в состоянии здоровья матери в основной группе отмечены в 22,5% случаев, причем существенную долю в структуре заболеваний составила патология ЩЖ (65,5% в основной группе и 15,4% в контрольной; $p < 0,05$). Анамнез матерей у детей основной группы был в 7 раз чаще отягощен тиреопатиями, чем контрольной (14,7% против 2,2%; $p < 0,05$).

У отцов различная хроническая патология в целом выявлена в основной группе вдвое реже, чем у матерей (10,8% против 22,5%; $p < 0,05$), а заболевания ЩЖ — в 10 раз реже (1,5% против 14,7%; $p < 0,01$). В контрольной группе оба родителя имели патологию ЩЖ одинаково часто (разница статистически недостоверна). Следовательно, по нашим данным, состояние здоровья отца практически не повлияло на развитие тиреоидной патологии у их детей.

Среди детей, отцы которых принимали участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, эндемическое увеличение ЩЖ выявлено с частотой 8,2%, т. е. не чаще, чем у родившихся до аварии [3]. Нами не обнаружено статистической связи развития тиреоидной патологии у детей с фактом участия их отцов в ликвидации последствий этой аварии.

В преморбидном анамнезе у каждого второго ребенка основной группы отмечались разнообразные соматические заболевания.

При опросе детей обращало на себя внимание значительное количество жалоб пациентов, имевших эндемическое увеличение ЩЖ, на головокружения и цефалгии, которые почти в 4 раза превысили таковые

Таблица 1

Table 1

Характеристика радиационной ситуации в обследованных районах Орловской области после аварии на ЧАЭС
Radiation situation in areas of the Region of Orel after the Chernobyl catastrophe

Район Орловской области	Плотность загрязнения, Ки/км ²	
	¹³⁷ Cs	¹³¹ I (реконструкция)
Залегошенский Zalogoshinsky	2,13 (0,24—9,26)	4,40 (0—57,08)
Ново-Деревеньковский Novo-Derevenkovsky	1,73 (1,26—2,64)	5,07 (0—17,19)
Свердловский Sverdlovsky	2,26 (0,18—10,98)	5,24 (0—63,99)
Area of the Region of Orel	¹³⁷ Cs	¹³¹ I (reconstruction)
	Pollution density, Ci/sq.km	

Примечание. Приведены средние показатели удельной активности; в скобках — минимальные и максимальные значения.

Note. The table presents mean values of specific activity; numbers in parentheses show minimal and maximal values.

and failed to show any significant difference in the test and control group.

Much attention was paid to the thyroid pathology relation to familial history of thyroid diseases and cancer, to health of children's parents, the parents' occupation and exposure to occupational risk factors. The investigators also checked the relation of thyroid pathology in children to participation of their fathers in the Chernobyl catastrophe liquidation activities.

Thyroid hormonal status was evaluated by content of serum thyroid-stimulating hormone (TSH, MP DIAS, Krasnoyarsk), triiodothyronine and thyroxine (T₃, T₄, SP BELARUS, Belarus), thyroglobulin (TG, PO BELARUS, Belarus) as measured by radioimmune assay. Anti-thyroid immunity was studied in the humoral component by measuring titer of antibody to TG by radioimmunological assay (ABTG, PO IBOH, Belarus). Serum carcinoembryonic antigen (CEA), beta-2-microglobulin (B-2-MG) and ferritin (FER) measured by radioimmunological assay and immunoradiometry (PO IBOH, Belarus) were studied as non-specific tumor markers [8,10].

Information on the children examined was entered in a VEBER consultative computer system with a data base developed at the Laboratory of Medical Cybernetics of the CRC RAMS. Beginning from 1993 the system is used to monitor changes in health of children living in territories with low-dose radionuclide pollution and to carry out statistical data analysis.

Results. Study of familial histories of children living in areas of radiation control discovered equal cancer load in the two groups studied (11-17%). Deviations in mother's health were detected in 22.5% of children from the test group, thyroid pathology mainly accounting for the deviations (65.5% in the test group, 15.4% in the control; $p < 0.05$). Thyroid pathology of mothers in the test group was 7-fold as frequent as in the control (14.7% vs 2.2%, $p < 0.05$).

Chronic pathology in fathers in the test group was detected two-fold less frequently than in the mothers (10.8% vs 22.5%, $p < 0.05$), thyroid pathology was 10-fold less frequent (1.5% vs 14.7%, $p < 0.01$). In the control group thyroid pathology was found in mothers and fathers at equal frequency (the difference was not statistically significant). Therefore, the fathers' health status had practically no effect on thyroid pathology in their children.

Rate of endemic thyroid enlargement in children

Таблица 2

Статистическая характеристика тиреоидных гормонов у детей ($X \pm M$)
Statistical characteristics of thyroid hormones in children (mean $\pm$ SD)

Показатель	Группа детей		
	с узловым зобом ($n = 8$)	с диффузным увеличением ЩЖ ($n = 100$)	контрольная ($n = 62$)
ТТГ, мЕд/л TSH, mU/l	1,86 $\pm$ 0,36	1,59 $\pm$ 0,20	1,09 $\pm$ 0,11
T ₄ , нмоль/л T ₄ , nmol/l	107,9 $\pm$ 5,4	106,8 $\pm$ 2,6	118,45 $\pm$ 7,87
T ₃ , нмоль/л T ₃ , nmol/l	1,80 $\pm$ 0,15	1,80 $\pm$ 0,05	1,67 $\pm$ 0,09
ТГ, мкг/л TG, mcg/l	51,4 $\pm$ 12,3	27,13 $\pm$ 2,07	18,1 $\pm$ 1,5
T ₄ /T ₃ T ₄ /T ₃	60,7 $\pm$ 2,7	63,5 $\pm$ 2,3	74,9 $\pm$ 5,2
(T ₃ +T ₄)/ТТГ (T ₃ +T ₄)/TSH	68,3 $\pm$ 14,0	146,6 $\pm$ 60,9	110,3 $\pm$ 15,5
Parameter	with nodular goiter ($n = 8$)	with diffuse thyroid enlargement ($n = 100$)	control ($n = 62$)
	Group of children		

у детей без зоба (60%; $p < 0,05$). В основной группе также вдвое чаще предъявлялись жалобы на субфебрильную температуру или ночные поты (18% против 8%; $p < 0,05$). При этом частота других неспецифических жалоб субъективного характера в сравниваемых группах практически не различалась.

При клиническом осмотре существенное внимание привлекло частое увеличение периферических лимфоузлов у детей с диффузным увеличением ЩЖ — до 40,3% случаев. Такое необычное сочетание диффузного увеличения ЩЖ с лимфаденопатией, возможно, определяется высокой предрасположенностью детей с тиреоидной патологией к банальным инфекциям и особенностями их иммунного статуса.

При массовом обследовании детского населения указанных районов Орловской области в 1992—1995 гг. ни одного случая онкологического заболевания нами не выявлено. Это объясняется тем, что реализация стохастических опухолевых эффектов малых доз ионизирующей радиации имеет отсроченный во времени характер, иногда растянутый на многие десятилетия. На раннем послеаварийном этапе (спустя 6—10 лет) прогнозирование онкологического риска может быть осуществлено только путем направленного поиска особых маркеров этой патологии.

Такое углубленное лабораторное исследование уровней тиреоидных гормонов и некоторых неспецифических опухолевых маркеров было нами проведено у 170 детей, у 8 из них диагностирован узловый зоб, у 100 имелось диффузное увеличение ЩЖ и 62 ребенка составили контрольную группу (они не имели патологии ЩЖ).

Статистический анализ четырех основных гормональных показателей функционального состояния ЩЖ (T₃, T₄, ТГ, ТТГ) и двух производных (T₄/T₃ — индекс компенсации и (T₃ + T₄)/ТТГ — интегральный тиреоид-

whose fathers participated in elimination of the Chernobyl catastrophe sequels was 8.2%, i.e. not more than in children born before the catastrophe [3]. We failed to find statistically significant correlation of thyroid pathology in children with their fathers' participation in the catastrophe liquidation activities.

Every second child presented with various somatic diseases in the premorbid history.

Children with endemic thyroid enlargement complained of giddiness and cephalgia about 4-fold as frequently as children without goiter (60% vs 16%, $p < 0.05$). Children from the test groups also had complaints of subfebrile hyperthermia or night sweat twice as frequently as the controls (18% vs 8%, $p < 0.05$). Rates of other non-specific complaints in the two groups were practically the same.

Clinical examination detected frequent enlargement of peripheral lymph nodes in children with diffuse thyroid enlargement up to 40.3%. This unusual combination of diffuse thyroid enlargement and lymphadenopathy might be due to high proneness of children with thyroid pathology to common infections as well as to peculiarities of their immunity status.

Mass survey of children in the mentioned areas of the Region of Orel in 1992-1995 failed to detect any cancer cases. This may be due to the fact that stochastic neoplastic effects of low-dose ionizing radiation may be delayed for several years. Cancer risk prognosis at early post-catastrophe stages (6-10 years later) may be made only by directed search for specific markers of this pathology.

We performed such laboratory study of thyroid hormones and some non-specific tumor markers in 170 children, of whom 8 had nodular goiter, 100 had diffuse thyroid enlargement, 62 children free from thyroid pathology made up a control group.

Table 2 summarises statistical analysis data for basic hormonal characteristics of thyroid functional status (T₃, T₄, TG, TSH) and for two derivative parameters (T₄/T₃, compensation index; and (T₃+T₄)/TSH, integral thyroid index) in three groups of patients.

Table 2 shows that children with diffuse and nodular goiters presented with higher mean values of TSH (the most sensitive test of thyroid functioning) which means subclinical deficiency of thyroid hormones. The compensation index (T₄/T₃) reflects enhanced conversion of low-activity T₄ into T₃ which is evidence of latent hypothyroidism. The thyroid hypofunctioning in parallel with thyroid enlargement account partially for decreased resistance to infections in these children.

TG production was most changed in patients with nodular goiter. Mean blood level of this protein was significantly higher both as compared with healthy individuals and patients with diffuse goiter. These findings, on the one hand, are evidence of iodine deficiency (according to WHO criteria), and on the other hand, should be taken into account as cancer alarm factors, since significant elevation in blood TG reflects maximal proliferative activity of thyroid cells.

Table 3 presents statistical characteristics of non-specific tumor markers in the three groups compared. Significant blood FER elevation was found in all types

ный индекс) в трех сравниваемых группах пациентов приведен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в целом у детей с диффузным и узловым зобом обнаружены более высокие средние показатели ТТГ, который является наиболее чувствительным индикатором функции ЩЖ. Это отражает субклинический дефицит тиреоидных гормонов. Индекс компенсации (T_4/T_3) свидетельствует об усилении периферической конверсии мало активного T_4 в T_3 , что подтверждает наличие стертого гипотиреоза. Сведения о гипофункциональном состоянии ЩЖ при ее увеличении отчасти объясняют угнетение резистентности этих детей к инфекциям.

Продукция ТГ наиболее значительно изменена у больных с узловым зобом. Средний уровень этого белка в крови достоверно превышает показатели не только у здоровых, но и у лиц с диффузным зобом. Эти сведения, с одной стороны, характеризуют наличие йодной недостаточности (по современным критериям ВОЗ), а с другой — должны учитываться с позиций онкологической настороженности, поскольку значительное повышение уровня ТГ в крови отражает максимальную степень пролиферативной активности тиреоцитов.

Статистические характеристики неспецифических опухолевых маркеров в трех сравниваемых группах приведены в табл. 3. Установлено существенное повышение концентрации FER в сыворотке крови при любом увеличении ЩЖ, причем средняя величина FER максимально увеличена при узловом зобе (более чем в 4 раза по сравнению с контролем); у этих же больных и концентрация РЭА увеличена вдвое по отношению к норме. У 8 пациентов основной группы одновременно повышены уровни двух показателей (РЭА, FER). Средние значения β_2 -МГ в сравниваемых группах статистически не различаются.

Анализ индивидуальных значений неспецифических опухолевых маркеров обнаружил частичные отклонения их от нормы как в частоте разных показателей, так и в величине патологических значений. Так, значения выше допустимой границы нормы в основной группе детей выявлены для РЭА у 13%, для FER у 15%, а для β_2 -МГ у 44% (табл. 4). Несмотря на отсутствие достоверных отличий средних значений β_2 -МГ в сравниваемых группах, его индивидуальное значение можно считать клинически значимым при отборе групп онкологического риска. Таким образом, для детей, проживающих в пораженных радионуклидами зонах, целесообразно включать в алгоритм обследования оценку уровня всех трех неспецифических опухолевых маркеров. Превышение нормы хотя бы одного из них обнаружено в основной группе в 13,1% случаев, что вдвое выше, чем в контрольной, — 5,6% ($p < 0,05$).

В табл. 5 приведены значения информативности (диагностической значимости) показателей (тиреоидных гормонов и неспецифических опухолевых маркеров) с точки зрения дискриминации (распознавания) трех сравниваемых групп детей (с узловым зобом, с диффузным увеличением ЩЖ и с контрольной). Для оценки информативности была использована мера Шеннона [6], которая позволила упорядочить все показатели по степени их важности для диагностики онкологической патологии. С помощью этого метода уда-

Таблица 3

Table 3

Статистическая характеристика неспецифических опухолевых маркеров у детей ($X \pm M$)
Statistical characteristics of non-specific tumor markers in children (mean+SD)

Показатель	Группа детей		
	с узловым зобом ($n = 8$)	с диффузным увеличением ЩЖ ($n = 100$)	контрольная ($n = 62$)
РЭА, мкг/л	10,28 $\pm$ 1,82	3,74 $\pm$ 0,42	4,43 $\pm$ 0,63
CEA, мкг/л			
FER, мкг/л	139,31 $\pm$ 53,70	49,43 $\pm$ 4,20	30,31 $\pm$ 2,88
FER, мкг/л			
β_2 -МГ, мг/л	2,18 $\pm$ 0,28	2,28 $\pm$ 0,17	2,63 $\pm$ 0,18
B-2-MG, mg/l			
Parameter	with nodular goiter ($n = 8$)	with diffuse thyroid enlargement ($n = 100$)	control ($n = 62$)
	Group of children		

of thyroid enlargement, mean FER values were maximal in nodular goiter (more than 4-fold as compared to the control); the same patients presented with CEA contents two-fold higher than the normal level. 8 patients from the test group had simultaneous elevation of the two parameters (CEA, FER). Mean B-2-MG values were practically the same in the groups compared.

Individual values of non-specific tumor markers demonstrated deviations from the normal level as concerns both rate and magnitude. The deviations in the test group of children were detected for CEA in 13%, FER in 15%, for B-2-MG in 44% of the cases (table 4). Although mean B-2-MG values failed to show statistically significant differences in the groups compared individual values of the parameter might be considered clinically significant in screening groups of cancer risk. Thus, it is reasonable to include measurement of all the three non-specific tumor markers in screening programs for children living in areas with radionuclide pollution. Values of at least one of the parameters were above the normal level in 13.1% of children in the test group, i.e. twice as frequently as in the control (5.6%, $p < 0.05$).

Table 5 presents informative value (diagnostic significance) of the parameters (thyroid hormones and non-specific tumor markers) from the point of view of discrimination of the three groups studied (patients with nodular goiter, with diffuse thyroid enlargement and the control). To assess the informative value we used the Shannon measure [6] that allowed all the parameters to be ranked in order of significance for cancer pathology diagnosis. The method distinguished 3 of 8 most significant parameters, namely TSH, FER, B-2-MG (informative value 0.13). The two derivative parameters (compensation and integral thyroid indices) were also of much diagnostic significance (0.12) which confirmed reasonable their further application.

Ferritin concentration deserves special attention. The role of the parameter pathological elevation is significant not only in oncology. Assessment of iron content in the body is also of much value in other hematologic

Таблица 4

Table 4

Отклонения от нормы уровней показателей неспецифических опухолевых маркеров у детей с диффузным увеличением ЩЖ (в процентах)
Deviation (%) from normal levels of non-specific tumor markers in children with diffuse thyroid enlargement

Показатель	Число детей	Норма	Выше нормы	Ниже нормы
FER / FER	76	24,0	15,4	59,2
β_2 -МГ / B-2-MG	82	57,3	44,4	1,2
РЭА / CEA	96	86,5	13,5	—
Parameter	No. of children	Normal level	Above the normal level	Under the normal level

лось из 8 показателей вычленили 3 наиболее важных, а именно — ТТГ, FER, β_2 -МГ (их информативность составила 0,13). Следует также отметить высокую диагностическую значимость (0,12) двух производных показателей: индекса компенсации и интегрального тиреоидного индекса, что подтверждает целесообразность их дальнейшего использования.

Один из изученных нами показателей — уровень ферритина, требует более пристального обсуждения. Роль патологического нарастания этого белка велика не только в онкологии. При других заболеваниях крови также важна оценка содержания в организме пациента запасов железа, при этом весьма информативно снижение значений FER.

Полученные данные (см. схему) свидетельствуют о том, что у детей при любом варианте зоба (диффузного и узлового) средняя величина FER на 73% выше, чем у детей с неувеличенной ЩЖ ($p < 0,01$). Показательно, что продукция этого белка не зависит от состояния эритропоэза, поскольку и при анемии, и при ее отсутствии средние значения FER статистически не различаются в обеих группах сопоставления. И, наконец, независимо от состояния ЩЖ дети с анемией, так же как и дети без анемии, имеют нормальные показатели железосвязывающего белка. Это доказывает, что генез анемии, широко распространенной в популяции детей Орловской области, не обусловлен в первую очередь дефицитом железа в организме, а имеет скорее иное происхождение.

Дополнительно следует остановиться на оценке взаимосвязи гормональных показателей и опухолевых маркеров у обследованных детей. Коэффициенты парных корреляций показателей вычислены в основной и контрольной группах отдельно (табл. 6). Нами проверялась гипотеза о том, что корреляции изменяются при тиреоидной патологии.

Как следует из табл. 6, только 7 пар показателей корреляции из 24 достоверно различались в основной и контрольной группах. Некоторые из них поменяли не только свои значения, но и знак. В основной группе выявлена корреляционная связь четырех показателей с гипофизарным ТТГ: T_4 (+0,96), T_3 (+0,83), ТГ (–0,49), FER (–0,51) ($p < 0,05$).

Данное наблюдение соответствует принятым представлениям о гипофизарно-тиреоидных взаимоотношениях в условиях первичного повреждения самой ЩЖ (а не ее центральной регуляции) у детей, тогда как

Таблица 5

Table 5

Информативность показателей тиреоидных гормонов и неспецифических опухолевых маркеров для выявления риска развития рака щитовидной железы
Informative value of thyroid hormones and non-specific tumor markers in evaluation of thyroid cancer risk

Показатель	Информативность
ТТГ / TSH	0,13
FER / FER	0,13
β_2 -МГ / B-2-MG	0,13
T_4 / T_4	0,11
ТГ / TG	0,07
РЭА / CEA	0,07
T_3 / T_3	0,05
АтТГ / ABTG	0,03
T_4 / T_3 / T_4 / T_3	0,12
($T_3 + T_4$) / ТТГ / ($T_3 + T_4$) / TSH	0,12
Parameter	Informative value

pathologies therefore decrease in FER concentration is rather informative.

Our findings give evidence of the fact that mean FER content in children with any goiter type (diffuse or nodular) was 73% higher than in children with intact thyroid ($p < 0.01$). Of note that production of this protein did not depend on red blood status, because there were no statistically significant differences in mean FER values in the two groups both in cases with and without anemia. And finally both children with and without anemia had normal values of the iron-binding protein irrespective of their thyroid condition. This suggests that the genesis of anemia common for children in the Region of Orel is due to reasons other than iron deficiency.

Let us consider now relationship of hormones and tumor markers in children examined. Pair correlation

Таблица 6

Table 6

Значения парных корреляций тиреоидных гормонов и неспецифических опухолевых маркеров у детей (различие корреляции достоверно; $p < 0,05$)
Values of pair correlations of thyroid hormones and non-specific tumor markers in children (all correlations show statistically significant differences, $p < 0.05$)

Пары показателей	Основная группа	Контрольная группа
РЭА — FER	–0,08	0,31
CEA-FER		
FER — ТТГ	–0,51	0,18
FER-TSH		
β_2 -МГ — ТТГ	0,34	0,07
B-2-MG-TSH		
β_2 -МГ — ТГ	–0,28	0,04
B-2-MG-TG		
ТГ — ТТГ	–0,49	–0,07
TG-TSH		
T_4 — ТТГ	0,96	–0,43
T_4 -TSH		
T_3 — ТТГ	0,83	–0,22
T_3 -TSH		
Parameter	Test group	Control

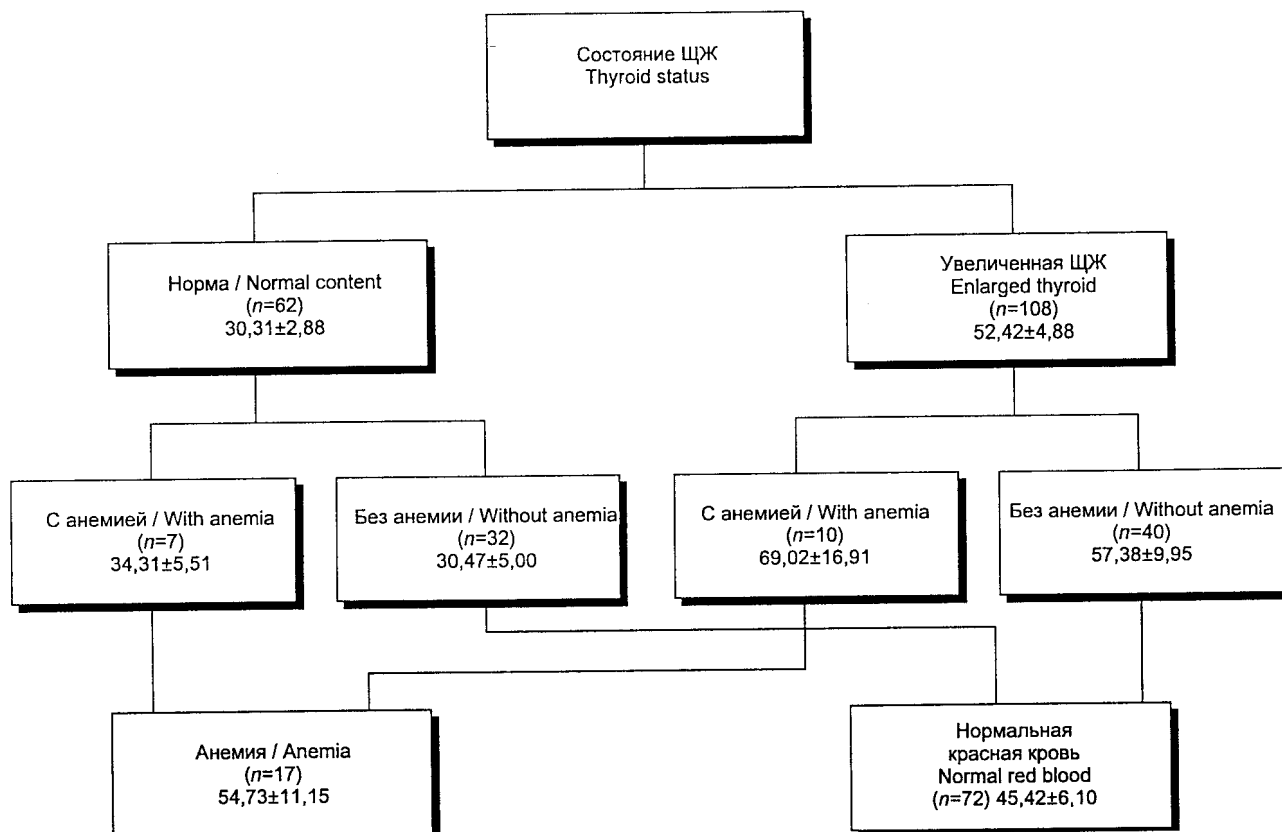


Схема. Сравнительный анализ уровня ферритина у детей в зависимости от состояния ЩЖ и красной крови (приведены значения $\bar{X} \pm M$)

Scheme. Comparison of ferritin levels in children with respect to thyroid and red blood status (mean±SD)

при отсутствии тиреоидной патологии сохраняется классический принцип отрицательной обратной связи, что подтверждается иной направленностью корреляционных связей ТТГ с гормонами ЩЖ: с T_3 ($-0,22$) и T_4 ($-0,43$).

Показательно, что продукция FER в печени находится в обратной зависимости с активностью гормонального синтеза в ЩЖ, что соответствует современным представлениям [9].

График изменения коэффициентов корреляции в двух сравниваемых группах приведен на рисунке, причем пары показателей упорядочены по уменьшению их значений в группе с увеличенной ЩЖ. На рисунке видно, что наиболее сильные различия в группах соответствуют парам T_4 —ТТГ и T_3 —ТТГ (корреляция из высокой положительной в основной группе детей переходит в умеренно отрицательную в контрольной группе) и, наоборот, для пар FER—ТТГ, FER—РЭА, β_2 -МГ—ТГ отрицательная корреляция становится положительной.

Из приведенных данных следует, во-первых, что больные с зобом, подвергшиеся радиационному воздействию и проживающие на территории, пораженной радионуклидами, так же как и при классическом эндемическом зобе, испытывают недостаточность тиреоидных гормонов; во-вторых, наличие зоба (как узлового, так и диффузного) в этих условиях предопределяет высокую частоту патологических отклонений в продукции опухолевых маркеров; в-третьих, у детей с увеличенной ЩЖ наблюдается нарушение характера кор-

coefficients were calculated separately for the test and control groups (see table 6). We verified the hypothesis of the correlation changing in thyroid pathology.

Table 6 shows that only 7 of 24 correlation pairs demonstrated significant differences between the groups. Some of them changed both values and signs. The test group demonstrated correlation of the following four parameters with pituitary TSH: T_4 (+0.96), T_3 (+0.83), TG (-0.49), FER (-0.51) ($p < 0.05$).

This finding supports the common concept of pituitary-thyroid interactions under the condition of primary thyroid pathology (rather than its central regulation) in children. While cases without thyroid pathology presented classical inverse correlation which was confirmed by inverse direction of the TSH and thyroid hormone relationship: -0.22 with T_3 and -0.43 with T_4 .

Of note that FER production by the liver shows inverse relationship with thyroid hormone synthesis which also agrees with modern concepts [9].

The figure shows changes in correlation coefficients in the two groups compared. The parameter pairs are ranked in descending order in the group of cases with enlarged thyroid. As seen, the differences are the greatest for pairs T_4 -TSH and T_3 -TSH (correlation changes from high positive in the test group to moderately negative in the control) and vice versa for pairs FER-TSH, FER-CEA, (B-2-MG)-TG the negative correlation changes into positive.

Our findings suggest the following: first, patients

реляционных связей между тиреоидными гормонами и неспецифическими опухолевыми маркерами.

Все это в совокупности позволяет отнести детей из зон радиационного контроля, у которых увеличение ЩЖ сочетается с патологическими уровнями FER, РЭА, β_2 -МГ, к группе повышенного онкологического риска и рекомендовать динамический мониторинг этих параметров при длительном наблюдении за состоянием здоровья детского населения в регионах «Российского Чернобыля».

Выводы. 1. У детей с патологией ЩЖ, проживающих в условиях мультифакториального загрязнения окружающей среды, подтверждено наличие наследственной предрасположенности к формированию зоба по материнской линии. У матерей этих детей достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлены заболевания ЩЖ по сравнению с контролем.

2. Прямой связи увеличения ЩЖ у детей с фактом участия отца в ликвидации аварии на ЧАЭС не обнаружено.

3. Высокие средние показатели наиболее чувствительного индикатора функции ЩЖ—ТТГ—указывают на субклинический дефицит тиреоидных гормонов у детей Орловской области с диффузным и узловым зобом.

4. Снижение индекса компенсации (T_4/T_3) у детей этой категории свидетельствует об усилении периферической конверсии активного T_4 в T_3 и также подтверждает наличие стертого гипотиреоза.

5. Повышение ТГ достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечено у детей с тиреопатией по сравнению с контролем.

6. У детей с тиреоидной патологией обнаружено превышение нормальных показателей неспецифических опухолевых маркеров: FER в 15,4% и β_2 -МГ в 44,4% случаев; повышение показателя РЭА в 13,5% случаев имело прогностическое значение при узловом зобе. Каждый из этих показателей и особенно их сочетание могут служить критериями отбора детей в группу риска по онкологическим заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глазкова Т. Г. Оценка информации в классификации и прогнозировании. Учебное пособие. — М., 1996.
2. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н. и др. //Пробл. эндокринол. — 1995. — № 3. — С. 21—26.
3. Машкова С. А., Глазкова Т. Г., Гаврилова Н. Е. и др. //Детская онкология. — 1995. — № 1. — С. 6—8.
4. Поляков В. Г., Лебедев В. Н., Фалилеев Г. В., Лебединский А. В. //Педиатрия. — 1987. — № 11. — С. 33—37.
5. Протасова Н. А., Щербаков А. П., Копцева М. Т. Редкие и рассеянные элементы в почвах Центрального Черноземья. — Воронеж, 1992.
6. Радиация и риск. Бюл. Рос. мед.-дозим. регистра, 1993. Приложение № 3.
7. Шторл П. Математическая статистика. — М., 1970. — С. 152—196.
8. Delfino M. //Ann. intern. Med. — 1993. — Vol. 119, N 3. — P. 249.
9. Poliakov V. G., Durnov L. A., Lebedev V. I., Lebedinskii A. V. //Med. Ped. Oncol. — 1991. — Vol. 19, N 5. — P. 62.
10. Waler J., Kucharzewski M., Skrzuprk J. et al. Serum Ferritin in Anaplastic Thyroid Carcinoma. Proceedings of Graves's 200 Celebratory Thyroid Meeting. — 1996. — P. 64.

Поступила 11.11.96 / Submitted 11.11.96

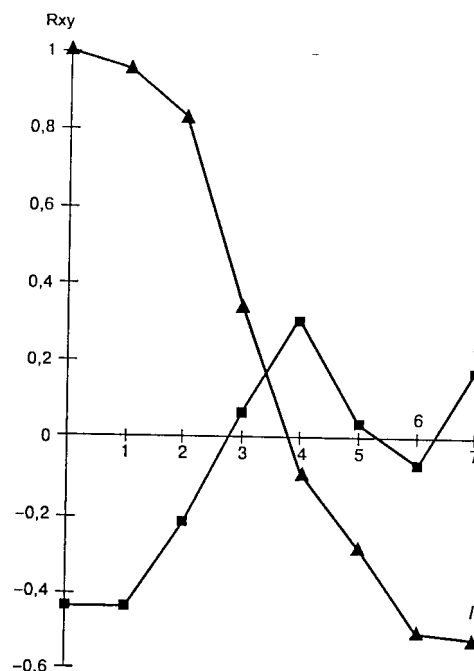


Рис. Значения парных корреляций у детей с тиреоидной патологией (I) и в контрольной группе (II).

Пары показателей: 1 — T_4 —ТТГ; 2 — T_3 —ТТГ; 3 — β_2 —ТТГ; 4 — РЭА—FER; 5 — β_2 —ТГ; 6 — ТГ—ТТГ; 7 — FER—ТГ.

Fig. Values of pair correlations in children with thyroid pathology (I) and in the control (II).

Pairs of parameters: 1, T_4 -TSH; 2, T_3 -TSH; 3, B-2-MG-TSH; 4, CEA-FER; 5, B-2-MG-TG; 6, TG-TSH; 7, FER-TSH.

with goiter exposed to radiation and living in territories polluted with radionuclides have deficiency of thyroid hormones like cases with classical endemic goiter; secondly, the presence of the goiter (both diffuse and nodular) in these cases determines the high rate of pathological deviations in tumor marker production; thirdly, children with enlarged thyroid present with alteration in correlations of thyroid hormones and non-specific tumor markers.

All these findings suggest that children with thyroid enlargement accompanied by pathological deviations in FER, CEA, B-2-MG from areas of radiation control should be considered a group at increased risk of cancer, and long-term dynamical monitoring of these parameters should be performed in the Russian Chernobyl regions.

Conclusions. 1. Familial (in mother line) proneness to goiter development was confirmed for children with thyroid pathology exposed to multifactorial environmental pollution. Mothers of these children had a history of thyroid abnormalities significantly more frequently ($p < 0.05$).

2. There was no direct correlation of thyroid enlargement in children and their fathers participating in activities associated with elimination of sequels of the Chernobyl catastrophe.

3. The high mean values of TSH, most sensitive characteristic of thyroid functioning, suggest subclinical deficiency of thyroid hormones in the children with diffuse and nodular goiter in the Region of Orel.