

Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань клінічної патології

М.Д. Тронько,
І.П. Пастер,
Г.А. Замотаєва

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлено огляд наукових публікацій з питань клінічної патології за результатами виконання Українсько-Американського тиреоїдного проекту.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, Українсько-Американський тиреоїдний проект, наукові публікації, огляд.

26 квітня 1986 року внаслідок аварії на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС) стався викид величезної кількості радіоактивних речовин у довкілля, які у вигляді радіоактивних опадів осіли на великих територіях України та Білорусі. Особливу небезпеку для організму людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується в щитоподібній залозі (ЩЗ), викликаючи порушення в її роботі.

Головним медичним наслідком аварії на ЧАЕС, визнаним провідними науковими та медичними установами світу, є значне зростання захворюваності на рак ЩЗ серед осіб, яким на момент аварії було менше від 18 років. У низці

епідеміологічних досліджень продемонстровано зв'язок між зовнішнім рентгенівським або гамма-опроміненням і непухлинною патологією ЩЗ (зокрема, автоімунним тиреоїдитом, дифузним токсичним зобом і гіпотиреозом).

На сьогодні вірогідні епідеміологічні докази наявності зв'язку між опроміненням радіоактивними ізотопами йоду та ризиком розвитку злоякісних пухлин ЩЗ у дитячому віці є значно обмеженими, а вплив інших чинників (зокрема, йододефіциту в районах мешкання постраждалих, скринінгових програм із виявлення тиреоїдного раку в населення тощо) на зростання цього показника недостатньо враховано.

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ унаслідок аварії на ЧАЕС проводяться широкомасштабні дослідження, а їх результати публікуються в провідних наукових журналах. Так, аналіз публіка-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

цій в електронно-пошуковій системі PubMed, що її розроблено Національною медичною бібліотекою США (National Library of Medicine), дав 3592 записи під ключові слова «Chernobyl/Chornobyl» and «radiation» і 947 записів під ключові слова «Chernobyl/Chornobyl» and «thyroid» станом на 01.02.2018 року.

Виконання спільного Українсько-Американського проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (Проект), що передбачав обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей, б) яким на момент аварії було до 18 років, в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію ЩЗ, г) яких було відібрано згідно з методом випадкової вибірки, було започатковано 1998 року.

Детальну інформацію про Проект (порядок формування когорти потенційних членів когорти, визначення їх теперішнього місця постійного мешкання або тимчасового перебування, запрошення на перше скринінгове обстеження та процедура його проведення, характеристика членів когорти та результатів їх обстеження та низка інших питань) наведено в попередній публікації [1].

Виконавцями Проекту з українського боку є ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (головна установа-виконавець від України, далі – Інститут), ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Управління охорони здоров'я Житомирської, Київської та Чернігівської обласних державних адміністрацій, з американського боку – National Cancer Institute (головна установа-виконавець від Сполучених Штатів Америки), Columbia University і U.S. Department of Energy.

Основна мета виконання Проекту передбачає проведення медичного обстеження стану ЩЗ в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, вчасне виявлення тиреоїдної патології, надання необхідної медичної допомоги та оцінка ролі радіації у виникненні захворювань ЩЗ, у тому числі злоякісних пухлин залози.

Згідно з протоколом Проекту один раз на два роки всі члени когорти мали проходити обсте-

ження, яке складалося з реєстрації, ультразвукового обстеження ЩЗ, аналізу крові (визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну) та визначення рівня йоду в сечі, консультації лікаря-ендокринолога з пальпацією ЩЗ, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. За необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження в клініці Інституту (зокрема, тонкогловку аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування.

Обстеження проводили протягом 5 циклів: квітень 1998 р. – грудень 2000 р., березень 2001 р. – грудень 2003 р., травень 2003 р. – квітень 2005 р., травень 2005 р. – квітень 2007 р., квітень 2012 р. – грудень 2015 р.

Раніше нами було опубліковано огляд наукових публікацій із питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення за результатами виконання Проекту [1].

Предметом цього огляду є інформація про наукові публікації з питань клінічної патології за результатами виконання Проекту. За весь період виконання Проекту (1998-2017 рр.) опубліковано 18 наукових праць із цієї проблематики.

ПУБЛІКАЦІЇ ЩОДО НОВОУТВОРЕНЬ ЩЗ

Bogdanova TI, Zurnadzhy LY, Greenebaum E, McConnell RJ, Robbins J, Epstein OV, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: pathology analysis of thyroid cancer cases in Ukraine detected during the first screening (1998-2000) // Cancer. 2006 Dec;107(11):2559-66.

З 1998 до 2004 р. 80 членам когорти провели операцію на ЩЗ. За результатами інтраопераційного та поопераційного патогістологічного аналізу виявлено 45 карцином ЩЗ, у тому числі 43 папілярні (95,6%) і 2 фолікулярні (4,4%).

За класифікацією TNM (5-е видання) папілярні карциноми включали 8 пухлин T1 (18,6%), 16 пухлин T2 (37,2%) і 19 пухлин T4 (44,2%). 15 папілярних карцином (34,9%) були N1a, N1b і 3 ПТК (7,0%) – M1. Серед папілярних карцином розподіл гістологічної картини такий: 8 – класична папілярна (18,6%), 14 – фолікулярна (32,6%), 5 – солідна (11,6%) і 16 – мішана (37,2%). Обидві фолікулярні карциноми мали мікрофолікулярну солідну структуру.

Огляди

Одинадцять із 20 членів когорти, які перенесли операцію перед першим скринінгом, мали папілярну карциному. У цій групі було більше поширено регіонарні (63,6%) та віддалені (18,2%) метастази. У цілому мультифокальний ріст, інвазії лімфатичних і кровоносних судин, екстра-тиреоїдне поширення, регіональне та віддалене метастазування частіше спостерігали в менш диференційованих папілярних карциномах (>30% солідної структури).

Малі карциноми (≤ 10 мм) становили 23,3% папілярних карцином, і більшість із них (80%) мали папілярно-фолікулярний підтип, а тому були більш диференційованими. Солідний підтип папілярних карцином було пов'язано з меншою латентністю, надто в осіб, у яких захворювання було діагностовано перед першим скринінгом. Загалом гістологія післячорнобильських раків змінюється з часом.

Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // J Natl Cancer Inst. 2006 Jul;98(13):897-903.

1998-2000 роками із 32385 мешканців найбільш радіоактивно забруднених районів України, яким на момент аварії на ЧАЕС було <18 років і які були запрошеними для обстеження ЩЗ за допомогою ультразвуку та пальпації, пройшли процедуру 13127 осіб.

Виявлено 45 патогістологічно підтверджених випадків раку ЩЗ, який виявив сильний, монотонний і приблизно лінійний зв'язок з індивідуальними оцінками дози ЩЗ ($p < 0,001$), що дало оцінку ексцесу відносного ризику 5,25 на Гр (95% довірчий інтервал, 1,70-27,5). Більший на час опромінення було пов'язано зі зниженням ризику радіаційного раку ЩЗ, хоча цей ефект взаємодії не був статистично значущим.

За відсутності Чорнобильського опромінення очікували би 11,2 випадку раку ЩЗ порівняно з 45 спостереженими, тобто зменшення становило би 75% (95% довірчий інтервал, 50-93%). Дослідження також забезпечує кількісну оцінку ризику, мінімально обмежену будь-якими ефектами скринінгу. Обережно слід вживати заходів з узагальнення цих результатів на будь-які подібні аварії в майбутньому через можливі розбіжності в характері задіяних радіоактивних йодів, тривалості та часовій структурі опромінення й радіочутливості опроміненої популяції.

Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000) // Am J Epidemiol. 2008 Feb;167(3):305-12.

Протягом 20 років після аварії на ЧАЕС було діагностовано та проліковано близько 5000 випадків диференційованого раку ЩЗ у молодих людей, які в дитинстві зазнали дії радіоактивних викидів унаслідок аварії на ЧАЕС. На момент встановлення діагнозу в 60-70% випадків було клінічно виявлено метастази в шийних лімфатичних вузлах (N1) і в 10-15% випадків — віддалені метастази (M1).

Незважаючи на ранні повідомлення про особливу агресивність післячорнобильського раку ЩЗ у дітей, наразі вважають, що початкові прояви та ранній клінічний перебіг більшості цих випадків дуже подібні як до неасоційованих із радіацією педіатричних раків ЩЗ, так і до тироїдних карцином, що виникли після дії зовнішнього опромінення.

Для середнього періоду клінічного спостереження близько 10 років рівень смертності від раку ЩЗ у дітей, що розвинувся після аварії на ЧАЕС, є досить низьким (1% або менше). Як і очікувалося, короточасні показники рецидивів раку ЩЗ у дітей коливаються в діапазоні від 7% до 28% в опублікованих звітах (у середньому — 17%).

Проте довгострокові дослідження раку ЩЗ у дітей показують, що, хоча 30-річна смертність від захворювань має становити близько 1%, ризик розвитку рецидиву структурних захворювань становить близько 30% (серед яких 80%, як очікується, будуть регіональними рецидивами та 20%, імовірно, — новими віддаленими метастазами).

Прогнозується, що за 30 років спостереження смертність в 1% від захворювань у групі з 5000 осіб дасть приблизно 50 смертей, безпосередньо пов'язаних із раком ЩЗ. Водночас показник рецидивів 30% також означає, що майже в 1500 пацієнтів можуть розвинути клінічно значущі рецидиви, які необхідно буде діагностувати та лікувати. Надзвичайно важливо забезпечити вчасне діагностування та лікування цих пацієнтів.

Bozhok Y, Greenebaum E, Bogdanova TI, McConnell RJ, Zelinskaya A, Brenner AV, et al.

NA cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: cytohistopathologic correlation and accuracy of fine-needle aspiration biopsy in nodules detected during the first screening in Ukraine (1998-2000) // Cancer Cytopathol. 2009 Apr;117(2):73-81.

Члени когорти із середньою арифметичною дозою на ЩЗ 0,79 Гр обстежуються шляхом пальпації та УЗД ЩЗ і направляються на хірургічне лікування за результатами ТАПБ ЩЗ. Проте невідомою є точність цитологічних висновків для виявлення гістопатологічно підтвердженої злоякісності після такого рівня внутрішнього опромінення радіоїодом.

Протягом першого скринінгового циклу (1998-2000 рр.) 356 членів когорти з вузлами ЩЗ отримали направлення на ТАПБ ЩЗ, і 288 осіб пройшли обстеження, 85 осіб було направлено на хірургічне лікування, з яких 82 хворих прооперовано, а 78 особам було виконано передопераційне цитологічне дослідження.

Як результат, усі 24 цитологічні висновки з діагнозом «папілярний рак ЩЗ» підтверджено патогістологічно (позитивне прогностичне значення, 100%); з 11 цитологічних висновків із підозрою на папілярний рак було підтверджено 10 (позитивне прогностичне значення, 90,9%). Десять із 41 пункції, які інтерпретувалися як визначені або підозрілі на фолікулярні новоутворення, було підтверджено як злоякісні (позитивне прогностичне значення, 24,4%), включаючи 2 фолікулярних раки ЩЗ і 8 папілярних карцином (усі, за винятком 1, – фолікулярного або мішаного підтипу).

Залежно від того, чи вважається цитологічна інтерпретація фолікулярних новоутворень «позитивною» або «негативною», чутливість пункції становить 100% і 77,3% відповідно; специфічність – 17,6% і 97,1% відповідно; позитивне прогностичне значення – 61,1% і 97,1%, а негативне прогностичне значення – 100% і 76,7%. У цілому чутливість і прогностична цінність ТАПБ ЩЗ у членів когорти були подібними до тих, що спостерігалися в звичайних популяціях.

Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident // Environ Health Perspect. 2011 Jul;119(7):933-9.

Протягом другого-четвертого скринінгів Проекту та 73 004 людино-років спостереження

в членів когорти було виявлено 65 випадків раку ЩЗ. У відносній та абсолютній моделях ризику співвідношення «доза-ефект» узгоджується з лінійним, хоча модель відносного ризику описує дані краще, ніж модель абсолютного ризику.

Експес відносного ризику в перерахунку на Гр становив 1,91 (95% довірчий інтервал, 0,43-6,34), а експес абсолютного ризику в перерахунку на 10(4) людино-років/Гр – 2,21 (95% довірчий інтервал, 0,04-5,78). Експес відносного ризику в перерахунку на Гр значною мірою залежав від області мешкання, але не залежав від часу після виявлення, йодної профілактики, йодного статусу, статі, віку члена когорти або розміру його пухлини.

Ризик раку ЩЗ, пов'язаний із радіоїодом, зберігався протягом двох десятиліть після опромінення, без ознак зменшення протягом періоду спостереження. Радіаційні ризики, хоча й менші, є порівнянними з ретроспективними та екологічними дослідженнями після аварії на ЧАЕС.

Tronko M, Mabuchi K, Bogdanova T, Hatch M, Likhtarev I, Bouville A, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US Thyroid Project) // J Radiol Prot. 2012 Mar;32(1):N65-9.

З 1998 до 2007 року серед членів когорти проведено 4 дворічні скринінги для вивчення ризиків розвитку раку ЩЗ унаслідок впливу радіоїоду. Серед 110 випадків раку ЩЗ виявлено 104 (94,5%) випадки папілярних карцином, 5 (4,6%) випадків фолікулярних карцином і 1 (0,9%) випадок медулярної карциноми.

Bogdanova TI, Zurnadzhly LY, Nikiforov YE, Leeman-Neill RJ, Tronko MD, Chanock S, et al. Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort // Br J Cancer. 2015 Dec;113(11):1556-64.

За результатами аналізу 115 папілярних карцином, діагностованих у членів когорти перед початком Проекту та під час чотирьох послідовних скринінгів ЩЗ, виявлено граничну вірогідність лінійно-квадратичного зв'язку ($p=0,063$) між поглинутою ЩЗ дозою йоду-131 і загальною інвазійністю пухлини (наявність екстратиреоїдного розростання, лімфатичної/судинної інвазії, регіональних або віддалених метастазів).

Незалежно від дози опромінення, пухлини з хромосомними перебудовами частіше мали лімфатичні/судинні інвазії, ніж пухлини без

Огляди

хромосомних перебудов ($p=0,020$) або пухлини з точковими мутаціями BRAF або RAS ($p=0,008$). З поправкою на вік виявлено вірогідний часовий тренд зменшення розміру пухлини ($p<0,001$), ступеня лімфатичної/судинної інвазії ($p=0,005$) і загальної інвазійності ($p=0,026$).

У цілому пухлини з перебудовами хромосом, мабуть, мають більш інвазійний фенотип, а збільшення з часом числа малих, менш інвазійних папілярних карцином є наслідком повторних скринінгових обстежень.

Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (The Ukrainian-American cohort thyroid study) // Thyroid cancer and nuclear accidents long-term aftereffects of Chernobyl and Fukushima. Chapter 8. Publisher: Elsevier, Editors: Shunichi Yamashita, Gerry Thomas. 2017, 67-76.

Проаналізовано захворюваність і патогістологічні характеристики раку ЩЗ у членів когорти, які досягли дорослого віку на час операції. Значне збільшення захворюваності на рак ЩЗ у цій віковій групі зберігається до 2014 року, а рівень захворюваності в шести найбільш забруднених радіоїодом регіонах перевищує показник у 21 менш забрудненій області.

Патогістологічний аналіз 2634 карцином ЩЗ дорослих віком від 19 до 46 років на момент операції показав, що папілярна карцинома ЩЗ є найбільш поширеним типом раку ЩЗ в усі досліджені періоди. Зі збільшенням часу після аварії папілярні карциноми з домінуючою папілярною структурою росту мають більш виражені інвазійні властивості, але, як правило, пухлини явно стають менш агресивними, що є важливим і сприятливим для поопераційного прогнозу.

Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Olijnyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident // Int J Cancer. 2017 Oct;141(8):1585-8.

2012-2015 роками під час п'ятого скринінгу серед 10 073 членів когорти, які мали середню дозу опромінення ЩЗ радіоїодом 0,62 Гр, виявлено 47 раків ЩЗ і 33 фолікулярні аденоми.

Встановлено вірогідну залежність «доза-ефект» радіоїоду як для раків ЩЗ, так і для фолікулярних аденом, з ексцесом співвідношення шансів на Гр 1,36 (95% довірчий інтервал, 0,39-4,15) та 2,03 (95% довірчий інтервал, 0,55-6,69) відповідно.

Ексцес ризику виникнення злоякісної та доброякісної неоплазії ЩЗ зберігається майже через три десятиліття після опромінення, що підкреслює важливість подальшого спостереження цієї групи для характеристики довгострокової моделі ризику від радіоїоду.

Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, Kelly LM, Liu P, Little MP, et al. Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in post-Chernobyl thyroid cancer // J Natl Cancer Inst. 2017 Nov 18; doi: 10.1093/jnci/djx209.

Використання таргетного секвенування нового покоління та секвенування РНК для вивчення 65 папілярних карцином ЩЗ у членів когорти дозволило ідентифікувати кермові мутації в 96,9% карцином, включно з точковими мутаціями у 26,2% випадків і злиттям генів у 70,8% випадків. Виявлено нові кермові злиття генів, такі як POR-BRAF, а також STRN-ALK, які раніше не виявляли в карциномах, асоційованих із радіацією. Середня доза радіоїоду у випадках із точковими мутаціями становила 0,2 Гр (діапазон = 0,013-1,05 Гр), що є статистично значно нижчим порівняно з 1,4 Гр (діапазон = 0,009-6,15 Гр) для випадків зі злиттям генів ($p<0,001$).

У пухлинах осіб, які отримали радіаційне опромінення вище за 1,1 Гр, кермові точкові мутації виявлено не було. Порівняно з пухлинами з точковими мутаціями, частка пухлин зі злиттями генів зростала разом із дозою опромінення, досягнувши 87,8% серед осіб, які отримали 0,3 Гр і більше. Через обмежену кількість зразків встановлений коефіцієнт ризику для 1 Гр становив 20,01 (95% довірчий інтервал, 2,57-653,02, $p<0,001$). Крім цього, після перевірки доз радіоїоду виявили підвищення коефіцієнта ризику для злиття генів — позитивну асоціацію характеристик ЩЗ із деякими демографічними та географічними особливостями.

Отже, підтверджено зв'язок між дозою радіоїоду на ЩЗ і генерацією канцерогенних злиттів генів, що є переважаючим механізмом розвитку раку ЩЗ, асоційованого з радіаційним опроміненням унаслідок аварії на ЧАЕС.

ПУБЛІКАЦІЇ ЩОДО ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩЗ

Tronko MD, Brenner AV, Olijnyk VA, Robbins J, Epstein OV, McConnell RJ, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the

Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000) // J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4344-51.

Метою дослідження була оцінка ризику аутоімунного тиреоїдиту після опромінення радіоїодом на підставі даних, зібраних у 12 240 членів когорти під час першого скринінгу 1998-2000 роками. Аутоімунний тиреоїдит апріорі визначали, спираючись на різні комбінації підвищених рівнів антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреотропного гормону та клінічних проявів. Підвищений рівень антитіл вважали показником захворювання.

Не було виявлено вірогідного зв'язку між дозою опромінення ЩЗ радіоїодом та аутоімунним тиреоїдитом, проте поширеність підвищеного вмісту антитіл виявила незначний вірогідний зв'язок із дозою радіоїоду на ЩЗ, що добре описується кількома нелінійними моделями. Це співвідношення було очевидним в осіб із дещо підвищеним вмістом антитіл та евтореозом, а також в осіб без захворювань ЩЗ.

У цілому припускається ймовірність клінічно значущих змін у майбутньому, що свідчить про необхідність подальшого спостереження та аналізу проспективних даних у цій когорті.

McConnell RJ, Brenner AV, Oliynyk VA, Robbins J, Terekhova GM, Fink DJ, et al. Factors associated with elevated serum concentrations of anti-TPO antibodies in subjects with and without diffuse goitre. Results from the Ukrainian-American Cohort Study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chernobyl accident // Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Dec;67(6):879-90.

Проведено оцінку чинників, асоційованих із підвищеним вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази в членів когорти з дозою радіоїоду на ЩЗ менше від 0,2 Гр. Відношення шансів для тиреоїдної пероксидази понад 60 Од/мл оцінювали за допомогою моделей логістичної регресії, яка враховувала низку чинників для всієї популяції (n=5133) та окремо для осіб без тиреоїдної патології (n=3875), осіб із дифузним зобом (n=921) і осіб із дифузним зобом без аутоімунного тиреоїдиту (n=883).

Підвищення титру антитіл виявлено в 9,9% випадків від загальної кількості членів когорти, а відношення шансів були значно вищими в жінок, осіб похилого віку, осіб, які проходили обстеження по-

передніми календарними роками, мешканців Київської та Чернігівської областей, осіб із родинною історією захворювань ЩЗ, більшим об'ємом ЩЗ за даними ультразвукового дослідження, зниженим або підвищеним рівнем тиреотропного гормону, за умов забирання крові з березня по травень, дуже низького рівня тиреоглобуліну та коротшого періоду зберігання сироватки.

За результатами порівняння даних осіб без тиреоїдної патології та осіб із дифузним зобом виявлено мало відмінностей у поширеності підвищеного титру антитіл, а після виключення осіб з аутоімунним тиреоїдитом єдиною відмінністю було збільшення поширеності підвищеного титру антитіл на тлі низького рівня екскреції йоду із сечею в тих, хто має лише зоб.

Загалом визначено, що відмінності між членами когорти без тиреоїдної патології та членами когорти з дифузним зобом значною мірою пов'язано з аутоімунним тиреоїдитом.

Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000) // Environ Health Perspect. 2009 May;117(5):745-50.

1998-2000 роками за результатами обстеження 11 853 членів когорти із середнім віком 21,6 року (діапазон: 12,2-32,5 року), серед яких 49% становили жінки, а середня доза радіоїоду на ЩЗ становила 0,79 Гр (діапазон: 0-40,7 Гр), виявлено 719 випадків гіпотиреозу (ТТГ >4 мМОд/л), у тому числі 14 – з явним гіпотиреозом.

Виявлено вірогідний невеликий зв'язок між дозами радіоїоду та поширеністю гіпотиреозу, з ексцесом співвідношення шансів на Гр 0,10 (95% довірчий інтервал, 0,03-0,21). Ексцес співвідношення шансів на Гр був вищим в осіб із рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази ≤ 60 Од/мл, ніж в осіб із показником >60 Од/мл (p<0,001).

Це перше дослідження, яке виявило суттєвий зв'язок між поширеністю гіпотиреозу та індивідуальними дозами радіоїоду на ЩЗ. Підвищення частоти гіпотиреозу було невеликим (10% на Гр) і обмежувалося в основному субклінічним гіпотиреозом.

Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Olinjyk V, Ron E, Zablotska L, et al. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chernobyl

nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study // Radiat Res. 2010 Dec;174(6):763-72.

Через 12-14 років після аварії на ЧАЕС досліджували взаємозв'язок між дозою радіоїоду та поширеністю гіпертиреозу серед 11 853 членів когорти (середня та медіанна дози опромінення ЩЗ становили відповідно 0,6 Гр і 0,2 Гр) шляхом проведення поглибленого, стандартизованого дослідження стану ЩЗ.

Виявлено 76 випадків гіпертиреозу (11 явного та 65 субклінічного). Використання логістичної регресії для перевірки різноманітних безперервних моделей ризику та проведення категоріального аналізу як для всіх суб'єктів, так і окремо для жінок (53 випадки, $n=5767$) і чоловіків (23 випадки, $n=6086$) не дозволило знайти переконливих доказів існування залежності «доза-ефект» між йодом-131 і гіпертиреозом.

В аналізі, що ґрунтувався на бінарній дозовій моделі з емпірично встановленим рівнем відсічення в 0,5 Гр, був натяк на збільшення ризику серед осіб жіночої статі (співвідношення шансів 1,86, $p=0,06$), але рівень статистичної значущості знизився ($p=0,13$) за результатами формального аналізу з оцінкою рівня відсікання.

Peters KO, Tronko M, Hatch M, Olynyk V, Terekhova G, Pfeiffer RM, et al. Factors associated with serum thyroglobulin in a Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant // Environ Res. 2017 Jul;156:801-9.

З 2001 по 2003 рік проведено оцінку відсотка зміни рівня тиреоглобуліну в сироватці, пов'язану з демографічними чинниками, дозою радіоїоду на ЩЗ, показниками структури та функції ЩЗ для 10 000 членів когорти з використанням лінійної регресії.

Показано, що середнє значення та медіана рівня тиреоглобуліну в сироватці були більшими серед членів когорти з аномальною структурою/функцією ЩЗ. Відсоток змін рівня тиреоглобуліну в сироватці крові був більшим серед жінок, курців та осіб старшого віку ($p<0,001$), а рівень тиреоглобуліну зростав зі збільшенням об'єму ЩЗ і рівня тиреотропного гормону ($p<0,001$).

Не знайдено жодних доказів значних зв'язків між дозою опромінення ЩЗ радіоїодом і тиреоглобуліном. Рівні тиреоглобуліну в сироватці було обернено пов'язано зі споживанням йодованої солі (відсоток зміни — 7,90, 95% довірчий

інтервал, $-12,08$, $-3,52$), а в діапазоні концентрації йоду в сечі шанси на підвищення вмісту тиреоглобуліну в сироватці показали U-подібну криву з підвищеним вмістом тиреоглобуліну на тлі низьких і високих концентрацій йоду в сечі.

Отже, рівень тиреоглобуліну в сироватці крові може бути корисним показником стану йодного забезпечення населення та неспецифічним біомаркером структурних і функціональних аномалій ЩЗ в епідеміологічних дослідженнях.

ПУБЛІКАЦІЇ ЩОДО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ВИКОНАННЯ ПРОЕКТУ

O'Kane P, Shelkova E, McConnell RJ, Shpak V, Parker L, Bogdanova TI, et al. Differences in sonographic conspicuity according to papillary thyroid cancer subtype: results of the Ukrainian-American cohort study after the Chernobyl accident // AJR Am J Roentgenol. 2008 Dec;191(6): W293-8.

Мета дослідження — визначити наявність зв'язку між ультразвуковою візуалізацією папілярних раків ЩЗ та їх гістологічним підтипом. Проведено оцінку чіткості візуалізації сонографічних зображень 84 папілярних раків ЩЗ у членів когорти з чотирма незалежними експертами, яким був невідомий гістологічний підтип. Використовували суб'єктивну шкалу від 1 до 5.

Показано, що підтип раку пов'язано із ступенем сонографічної візуалізації ($p<0,01$). Відносно агресивний солідний підтип папілярної карциноми візуалізувався чіткіше, ніж папілярний, фолікулярний і змішаний підтипи ($p<0,05$). Інші підтипи суттєво не різнилися між собою. Чіткість візуалізації не було суттєво пов'язано з розміром вузликів, ступенем інкапсуляції, віком і статтю особи або типом ультразвукового апарата.

Незважаючи на те, що середня оцінка балів для кожного експерта суттєво відрізнялася, надійність висновків про чіткість візуалізації серед експертів була досить доброю. Зроблено висновок, що відмінності в ступені візуалізації вузлів можуть впливати на зміни в підтипі пухлин ЩЗ, що спостерігаються з часом у цій багаторазово обстежуваній популяції.

O'Kane P, Shelkova E, McConnell RJ, Shpak V, Parker L, Brenner A, et al. Frequency of undetected thyroid nodules in a large I-131-exposed population repeatedly screened by

ultrasonography: results from the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chernobyl accident // Thyroid. 2010 Sep;20(9):959-64.

Метою роботи була ретроспективна оцінка показників виявлення вузлів ЩЗ під час ультразвукового дослідження. В аналіз було включено 48 раків і 92 доброякісних вузли, виявлені після одного або кількох попередніх обстежень із негативним результатом. Для кожного із цих 140 досліджень було створено комплект для порівняння, який містив усі наявні попередні ультразвукові зображення плюс негативні дослідження членів контрольної групи (для тестування на упередженість). Три незалежні експерти в порівняльному аналізі вибраних досліджень підраховували наявність та розміри попередньо виявлених вузлів. Показники виявлення порівнювали для попередньо виявлених вузлів проти контрольних, для раку порівняно з доброякісними вузлами, а також для різних гістологічних підтипів папілярної карциноми.

Попередньо існуючий вузол був ідентифікований принаймні одним рецензентом у 24,0% випадків проти 8,3% у контролі, а всіма трьома рецензентами — в 11% проти 1% (точний тест Фішера, $p < 0,0001$). Не було суттєвої різниці в рівнях виявлення раку та доброякісних вузлів (22,4% проти 24,7%, $p = 0,411$). Відсутня кореляція між часом від початку індексації та зміною розміру вузлів як для злоякісних, так і для доброякісних новоутворень ($r = 0,01$, НД). Не виявлено відмінностей у показниках виявлення або розмірах серед підтипів папілярного раку. Експерти не могли розрізнити досліджувані та контрольні випадки.

Ці результати демонструють значну частоту невиявлених доброякісних і злоякісних вузлів, а також відсутність доказів швидкого росту. Припускаємо, що висновки, зроблені на підставі результатів скринінгових досліджень, про частоту вузлів ЩЗ, що пізно виникають і швидко зростають у віддалений період спостереження після радіаційного опромінення, слід інтерпретувати з обережністю.

ПУБЛІКАЦІЇ ЩОДО НЕТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Hatch M, Ostroumova E, Brenner A, Federenko Z, Gorokh Y, Zvinchuk O, et al. Non-thyroid

cancer in Northern Ukraine in the post-Chernobyl period: Short report // Cancer Epidemiol. 2015 Jun;39(3):279-83.

Аналіз стандартизованого показника захворюваності для 43 випадків раку нетиреоїдної природи, виявлених у період з 1998 по 2009 рік у членів когорти з 13 203 осіб шляхом лінкейджу баз даних Проекту та Національного канцер-реєстру України в трьох групах раку (усі солідні раки, за винятком раку ЩЗ, лейкемія і лімфома), не виявив жодних доказів вірогідного підвищення ризику нетиреоїдного раку в цій когорті. Проте є доцільним і надалі проводити моніторинг захворюваності на рак, надто на лейкемію (стандартизований показник захворюваності — 1,92, 95% довірчий інтервал, 0,69, 4,13).

Обговорення

Одним із найважливіших питань радіаційної медицини та епідеміології є встановлення кількісних оцінок ризику розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ унаслідок опромінення радіоактивними ізотопами йоду, оскільки багато осіб зазнають опромінення радіоїодом із діагностичною або лікувальною метою, а радіоїод є одним із найзначніших компонентів викидів унаслідок ядерних аварій.

Аварія на ЧАЕС надала можливість безпосереднього вивчення наслідків опромінення молодих людей радіоїодом. Дослідження за Проектом дозволить наблизитись до отримання оцінок прямо виміряного ризику розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ від опромінення радіоїодом.

Акумуляовані в рамках Проекту персональна епідеміологічна та клінічна інформація та уточнені індивідуальні оцінки доз опромінення ЩЗ членів когорти становитимуть підґрунтя для моделювання залежностей «доза-ефект» і впливу модифікуючих чинників на ризик виникнення основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології.

Висновки

Виконання спільного наукового Українсько-Американського тиреоїдного проекту дозволило охопити комплексним обстеженням стану щитоподібної залози значну частину мешканців найбільш постраждалих унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС районів Житомирської, Київської та Чернігівської областей, надати їм висококвалі-

Огляди

фіковану консультативну та медичну допомогу, а також сформувати когорту, тривале спостереження за членами якої дозволить отримати наукові дані про залежність захворювань щитоподібної залози (насамперед злоякісних новоутворень) від рівня опромінення радіоїодом.

Подяка

Автори висловлюють щирю подяку провідному науковому співробітникові лабораторії морфології ендокринної системи Інституту, доктору біологічних наук Воскобойник Л.Г. і лікарю з ультразвукової діагностики кабінету ультразвукової діагностики консультативно-діагностичного відділення Інституту Шелковому Є.А. за допомогу в підготовці рукопису.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА, Масюк СВ. Українсько-американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення // Ендокринологія. 2018;23(2):154-166 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA, Masiuk SV. Ukrainian-American Thyroid Project. Review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection // Endokrynologia. 2018;23(2):154-166).

(Надійшла 06.02.2018)

Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій по вопросам клінічної патології

Н.Д. Тронько, І.П. Пастер, Г.А. Замотаєва

ГУ «Інститут ендокринології і обміна речовин імені В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. Представлен обзор научных публикаций по вопросам клинической патологии по результатам выполнения Украинско-Американского тиреоидного проекта.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, Украинско-Американский тиреоидный проект, научные публикации, обзор.

Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on clinical pathology

M.D. Tronko, I.P. Pasteur, G.A. Zamotayeva

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The authors present a review of scientific publications on clinical pathology in the framework of the Ukrainian-American thyroid project.

Keywords: accident at the Chornobyl NPP, Ukrainian-American thyroid project, scientific publication, review.