
Научные исследования

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ И ЧАСТОТЫ ТИРОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А.В.Рожко

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Представлен сравнительный анализ структуры и уровней тиреоидной патологии у лиц, находившихся в момент аварии на ЧАЭС в возрасте 0–3 года и подвергшихся "йодному удару", с группой лиц, родившихся в 1987–1988 гг., жителей Гомельской области, не облученных короткоживущими радиоизотопами йода. Подтвержден факт реактивного воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу, приводящего к возникновению не только рака щитовидной железы, но и другой тиреоидной патологии. Доказано, что влияние радиационного фактора на мужчин и женщин неоднозначно. Достоверно высока его роль при развитии одноузлового зоба и аутоиммунного тиреоидита у мужчин.

Введение

Опыт эксплуатации промышленных и энергетических ядерных реакторов показал, что в процессе их работы, несмотря на высокий уровень надежности, возможны аварийные ситуации, приводящие к выбросу радионуклидов за пределы активной зоны и массовой контаминации ими окружающей среды. За тридцать три года эксплуатации АЭС в мире произошли 284 аварии с выбросом радиоактивных веществ во внешнюю среду. Среди них по масштабам воздействия на окружающую среду выделяется авария на Чернобыльской АЭС, в результате которой пострадало 80% территории Республики Беларусь.

Основным источником облучения населения в результате Чернобыльской катастрофы был ^{131}I и другие его короткоживущие изотопы, воздействию которых подверглось практически все население Беларуси. При этом более 30% детей в возрасте до 2 лет получили дозы выше 1 Гр [1]. Многочисленными исследованиями установлено, что щитовидная железа является одним из наиболее радиационно-чувствительных органов человеческого организма. По данным ряда авторов, воздействие ионизирующего излучения на щитовидную железу может вызывать такие заболевания, как рак щитовидной железы (РЩЖ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Начиная с 1990 г. в республике прослеживается устойчивая тенденция роста заболеваемости РЩЖ, особенно среди детей Гомельской области, подвергшихся облучению в первые месяцы после аварии [2–5]. При этом пик заболеваемости у детей (до 14 лет на момент аварии) в Беларуси был отмечен в 1995 году. Позже заболеваемость стала снижаться и после 2001 года вернулась к спорадическому уровню [6, 7]. Однако по мере взросления детского населения заболеваемость стала увеличиваться у подростков и взрослых. По данным ряда авторов [8], повышенный риск развития РЩЖ остается практически на протяжении всей жизни. Прогнозируется, что в течение 50 лет после катастрофы на ЧАЭС среди жителей Беларуси в возрасте 0–18 лет на момент аварии может развиться около 12500 случаев радиационно-индуцированного РЩЖ (около 4 тысяч среди мужчин и около 8500 случаев среди женщин) [6, 7].

Известно, что воздействие ионизирующего излучения может приводить к развитию АИТ, что связано с повреждением сосудов, межфолликулярной стромы и фолликулярного эпителия. В результате деструктивных процессов развиваются аутоиммунные реакции на продукты распада тканей железы. По данным М.М. Kaplan et al., отмечалось, что воздействие в дозе до 60 сГр на щи-

товидную железу может способствовать развитию аутоиммунных процессов [9].

Цель исследования – сравнение структуры и уровней тиреоидной патологии у лиц, находившихся в момент аварии на ЧАЭС в возрасте 0–3 года и подвергшихся "йодному удару", с группой лиц, родившихся в 1987–1988 гг., жителей Гомельской области, не облученных короткоживущими радиоизотопами йода.

Материалы и методы

При проведении исследования были использованы данные Белорусского Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС (Госрегистр).

Из лиц, состоящих под наблюдением в Госрегистре, были сформированы две группы, ежегодно обследуемые на наличие тиреоидной патологии:

1. Основная группа – 1004 жителя Гомельской области в возрасте 0–3 года в момент аварии на ЧАЭС.

2. Контрольная группа – 2020 человек, родившихся в 1987–1988 гг. на территории Гомельской области и наблюдаемых в Госрегистре с раннего детского возраста ввиду принадлежности к 4-й группе первичного учета (дети участников ликвидации аварии на ЧАЭС, а также жителей зон эвакуации и первоочередного отселения).

Основными критериями при формировании первой группы были:

– наличие корректных данных по индивидуальным поглощенным дозам облучения щитовидной железы, рассчитанных по прямым измерениям гамма-излучения над щитовидной железой в мае – июне 1986 года и верифицированных по радиоэкологической модели;

– наличие исчерпывающей верифицированной клинической информации за весь период наблюдения;

– прохождение углубленного медицинского обследования по тиреоидной патологии всеми субъектами исследования.

Критериями формирования контрольной группы послужили:

– наличие исчерпывающей верифицированной клинической информации за период наблюдения с момента рождения по 2007 г.;

– прохождение углубленного медицинского обследования по заболеваниям щитовидной железы всеми субъектами исследования.

Расчет относительного риска проводился с использованием метода непрямой стандартизации и расчета стандартизованных отношений заболеваемости. Стандартизованное отношение заболеваемости представляет собой отношение наблю-

даемого количества событий к ожидаемому их количеству, исходя из уровней накопленной заболеваемости тиреоидной патологией в контрольной группе.

Чтобы нивелировать возрастные различия заболеваемости в сравниваемых группах, конец наблюдения за контрольной группой был сдвинут на 3 календарных года [10]. Таким образом, для проведения адекватного сравнительного анализа период наблюдения составил: за основной группой – 1986–2004 гг.; за контрольной группой – с момента рождения по 2007 год. В результате проведенного хронологического сдвига средний возраст субъектов основной группы к концу периода наблюдения составил 21,0 год, в контрольной группе 20,5 лет.

Так как субъекты основной группы относятся в соответствии с действующими нормативными актами Министерства здравоохранения к группе повышенного радиационного риска по РИЦЖ и находятся под более пристальным медицинским наблюдением, при расчете ожидаемого числа случаев помимо обычной стандартизации по полу и возрасту также были использованы коэффициенты, учитывающие эффект скрининга, численно варьирувавшие от 1,0 до 1,64 для различных форм тиреоидной патологии. Определение указанных коэффициентов проведено путем сравнения данных реальной динамики накопленной заболеваемости с прогнозными значениями, рассчитанными по линейной модели за период, предшествовавший началу скрининга.

Расчет доверительных интервалов (ДИ) для коэффициентов относительного риска был проведен общепринятым методом логарифмической трансформации (Wald), когда количество ожидаемых или наблюдаемых событий было более или равным 5. В противном случае расчет ДИ проводился с использованием точного метода (Fisher exact).

Результаты и обсуждение

За 20-летний период наблюдения в основной группе было выявлено 447 заболевших различными формами тиреоидной патологии, что составляет 44,5% общей численности этой группы. В структуре тиреоидной патологии данной группы наибольший удельный вес приходится на диффузный эутиреоидный зоб (61,3%), что можно объяснить имевшимся в течение периода наблюдения йододефицитом. В структуре патологии отмечается значительная доля узловых патологий щитовидной железы (25,1%), из которой одноузловой зоб зарегистрирован в 16,1% случаев, многоузловой зоб – в 5,4%, аденома – в 3,6%. Рак щитовидной

железы составил 8%, аутоиммунный тиреоидит 5,6%.

В целом, если сравнивать обе группы, отмечается двукратное превышение показателя патологической пораженности в основной группе ($445,2 \pm 15,7\%$) по отношению к контрольной ($227,2 \pm 9,3\%$) (табл. 1).

При сравнительном анализе частот тиреоидной патологии в основной и контрольной группах отмечаются статистически значимые различия по всем анализируемым нозологическим формам. В наименьшей степени эти различия выражены в заболеваемости диффузным зобом и аутоиммунным тиреоидитом, соотношение показателей между основной и контрольной группой составляет 1,4 и 2,6 соответственно. В то же время, значительное превышение зарегистрировано не только по РЩЖ, но и по узловым формам зоба. Так, соотношение показателей по одноузловому зобу составляет 4,3, по многоузловому зобу – 9,6, по аденоме щитовидной железы – 15,9.

При проведении сравнительного анализа по обеим исследуемым группам немаловажное значение имеет частота патологии в зависимости от пола. В табл. 2 представлены данные об уровнях патологической пораженности в основной и контрольной группах, стратифицированные по полу.

Как видно из табл. 2, при общей тенденции более высоких значений показателя патологической пораженности у мужчин и женщин в основной группе по отношению к контрольной наблюдаются выраженные особенности, связанные с полом. Если по мужской части когорты соотношение показателей в основной и контрольной группах составляет 1,87, то по женской части когорты это соотношение 2,1. Эта тенденция прослеживается в отношении разных форм тиреоидной патологии:

– по диффузному зобу – 1,26 у мужчин и 1,5 у женщин;

– по многоузловому зобу – 8,7 у мужчин и 10,1 у женщин.

Заслуживает внимания одноузловой зоб, который в 5,7 раз чаще возникает у мужчин основной группы по сравнению с мужчинами контрольной, тогда как у женщин это соотношение равно 3,4.

Одинаково высокие показатели патологической пораженности РЩЖ наблюдаются и у мужчин, и у женщин. В то же время неодинаково реагирует щитовидная железа у мужчин и женщин при развитии АИТ. Если у женщин АИТ развивался достаточно часто в основной и контрольной группах (хотя в основной группе в 1,9 раза чаще, чем в контроле), то у мужчин основной группы

Таблица 1

Структура и уровни патологической пораженности

	Основная группа		Контрольная группа		P
	Абс.	% \pm m	Абс.	% \pm m	
Диффузный зоб	274	273 \pm 14	395	195,5 \pm 8,8	0,000
Одноузловой зоб	72	71,7 \pm 8,1	34	16,8 \pm 2,9	0,000
Многоузловой зоб	24	23,9 \pm 4,8	5	2,5 \pm 1,1	0,000
Аденома	16	15,9 \pm 4,0	2	1,0 \pm 0,7	0,000
Рак ЩЖ	36	35,9 \pm 5,9	2	1,0 \pm 0,7	0,000
АИТ	25	24,9 \pm 4,9	19	9,4 \pm 2,1	0,004
Всего патологии	447	445,2 \pm 15,7	457	227,2 \pm 9,3	0,000
Численность группы	1004		2020		

Таблица 2

Структура и уровни тиреоидной патологии, накопленной к концу периода наблюдения, в зависимости от пола

	Мужчины					Женщины				
	Основная группа		Контрольная группа		P	Основная группа		Контрольная группа		P
	N	% \pm m	N	% \pm m		N	% \pm m	N	Показатель	
Диффузный зоб	130	240,3 \pm 18,4	206	191,3 \pm 12,0	0,027	144	311,0 \pm 21,5	189	200,4 \pm 13,0	0,000
Одноузловой зоб	37	68,4 \pm 10,9	13	12,1 \pm 3,3	0,000	35	75,6 \pm 12,3	21	22,3 \pm 4,8	0,000
Многоузловой зоб	9	16,6 \pm 5,5	2	1,9 \pm 1,3	0,010	15	32,4 \pm 8,2	3	3,2 \pm 1,8	0,001
Аденома	6	11,1 \pm 4,5	2	1,9 \pm 1,3	0,051	10	21,6 \pm 6,8			
Рак ЩЖ	21	38,8 \pm 2,3	1	0,9 \pm 0,9	0,000	15	32,4 \pm 8,2	1	1,1 \pm 1,1	0,000
АИТ	9	16,6 \pm 5,5	2	1,9 \pm 1,3	0,010	16	34,6 \pm 8,5	17	18,0 \pm 4,3	0,085
Всего патологии	212	391,9 \pm 21,0	226	209,8 \pm 12,4	0,000	235	507,6 \pm 23,2	231	245,0 \pm 14,0	0,000
Численность группы	541		1077			463		943		

по сравнению с контролем разница достигает 10-кратной величины за счет очень низкого показателя в контрольной группе.

Анализ возраста на момент заболевания тиреоидной патологией в обеих группах не выявил существенных особенностей (табл. 3).

С уверенностью можно утверждать только то, что и у мужчин, и у женщин основной и контрольной групп средние сроки возникновения диффузного зоба на 2–3 года меньше, чем другой тиреоидной патологии.

На заключительном этапе исследования нами проведена оценка относительного риска возникновения различной тиреоидной патологии. В рамках данного сообщения мы сознательно избегаем термина "радиационный риск", поскольку радиационно-эпидемиологический анализ, т.е. сопоставление показателей заболеваемости с уровнями облучения щитовидной железы и возможными сопутствующими факторами, не входил на данном этапе в задачи исследования. Тем не менее, результаты анализа показывают, что радиационная компонента является определяющей при реализации практически всего спектра тиреоидной патологии у субъектов, облученных в раннем детском возрасте (табл. 4).

Как и следовало ожидать, самые высокие оценки относительного риска получены в отношении РЩЖ. Представленные данные подтверждают основные закономерности развития постчернобыльского РЩЖ у детей. Это, в первую очередь, высокие численные значения относительного риска,

а также уже описанная ранее закономерность превышения относительного риска развития РЩЖ у мужской части населения, пострадавшего в результате катастрофы на ЧАЭС.

Не возникает сомнений относительно радиационного генеза РЩЖ у детей и подростков после Чернобыльской катастрофы, т.е. приведенные по этой нозологической форме результаты служат в контексте данной работы лишь подтверждением правильности использованного методического подхода к формированию групп наблюдения и анализа полученных результатов.

До настоящего времени в радиационно-эпидемиологических исследованиях не было показано, что рост заболеваемости такими нозологическими формами, как узловая патология щитовидной железы, может быть напрямую связан с облучением этого органа. Тем не менее, достаточно высокие оценки относительного риска, полученные в отношении многоузлового зоба и аденомы (ОР=5,9 и 9,8), не могут быть следствием недоучета факторов нерадиационной природы.

Заключение

Таким образом, наши исследования показывают достоверные различия структуры и частот тиреоидной патологии в сравниваемых группах, т.е. среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию короткоживущими радиоизотопами йода, и группы условно необлученной, что подтверждает факт реактивного воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу, приводящего к воз-

Таблица 3

Средний возраст на момент заболевания, М±m

	Мужчины			Женщины		
	Основная группа	Контрольная группа	P	Основная группа	Контрольная группа	P
Диффузный зоб	11.76±0.33	10.09±0.21	0.000	12.33±0.28	10.3±0.21	0.000
Одноузловой зоб	15.65±0.49	14.0±0.65	0.044	15.63±0.43	13.52±1.01	0.056
Многоузловой зоб	15.11±1.43			17.27±0.58		
Аденома	13.67±1.15			13.1±0.81		
Рак ЩЖ	14.76±0.66			14.47±0.82		
АИТ	12.56±1.25			15.13±0.63	12.76±0.54	0.005
Всего патологии	12.97±0.27	10.4±0.21	0.000	13.5±0.23	10.91±0.21	0.000

Таблица 4

Оценка относительного риска тиреоидной патологии

	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	ОР	ДИ	ОР	ДИ	ОР	ДИ
Диффузный зоб	1,22	1,03±1,45	1,51	1,28±1,77	1,36	1,20±1,53
Одноузловой зоб	3,46	2,50±4,80	2,07	1,44±2,88	2,60	2,10±3,36
Многоузловой зоб	5,46	2,49±10,4	6,21	3,47±10,24	5,89	3,98±9,08
Аденома	3,64	1,34±7,90			9,81	5,55±15,8
Рак ЩЖ	41,8	25,9±63,9	30,5	17,1±50,4	36,2	25,4±50,1
АИТ	5,46	2,49±10,4	1,17	0,67±1,91	1,61	1,094±2,39

никновению не только РЩЖ, но и другой тироидной патологии. Кроме того, следует отметить, что влияние радиационного фактора на мужчин и жен-

щин неоднозначно. Достоверно высока его роль при развитии одноузлового зоба и аутоиммунного тироидита у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mettler, F.A. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F.A.Mettler [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol.288. – P.616–619.
2. Stsjazhko, V.A. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl / V.A.Stsjazhko [et al.] // BJM. – 1995. – Vol.310. – P.801.
3. Герасимов, Г.А. Чернобыль: двадцать лет спустя / Г.А.Герасимов, Д.Фиге // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №1(7). – С.34–37.
4. Demidchik, E.P. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: Clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus / E.P.Demidchik, V.S.Kazakov, L.N.Asthakova // Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future / S.Nagasaki, ed. – Amsterdam: Elsevier, Nagasaki, 1994. – P.21–30.
5. Залуцкий, И.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В.Залуцкий [и др.]. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 206 с.
6. Лауберг, П. Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы / П.Лауберг // Thyroid international. – 2004. – 24 с.
7. Ron, E. A population-based case – control study of thyroid cancer / E.Ron [et al.] // J.Natl. Cancer Inst. – 1987. – Vol.79. – P.1–12.
8. De Groot, L.S. Retrospective and prospective study of radiation induced thyroid disease / L.S.De Groot [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol.74. – P.852–862.
9. Okayasu, I. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans / I.Okayasu [et al.] // Cancer. – 1995. – Vol. 76, No.11. – P.2312–2318.
10. Shibata, Y. A comparative study on thyroid diseases among children in Gomel region, Belarus / Y.Shibata, V.B.Masyakin, G.D.Panasyuk, S.P.Gomanova, V.N.Arhipenko, K.Ashizawa, M.Ito, N.Takamura, S.Yamashita // International Congress Series 1234 (2002) 121 – 126, ELSEVIER, 2002.

Поступила 21.12.2008 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

¹Е.Н.Смирнова, ^{1,2}А.С.Шмаргун, ²О.В.Алейникова

¹Белорусский государственный университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

Исследованы данные ретроспективного анализа 30 историй болезни детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших лечение по протоколу MB-2002, которым на этапах консолидации вводилась нативная Soli-аспарагиназа (L-ASP) в дозе 5000 или 10000 Ед. При сравнительной фармакоэкономической оценке затрат и эффективности терапии ОЛЛ по протоколу MB-2002 установлено, что наиболее оптимальным и эффективным с экономической точки зрения является использование L-ASP в дозе 5000 Ед.

В условиях трансформационной экономики система здравоохранения Республики Беларусь испытывает острую необходимость в фармакоэкономических исследованиях, позволяющих определять оптимальную тактику ведения больных и наиболее эффективно использовать бюджетные средства, выделяемые на нужды здравоохранения. Одним из основных методов подобных исследований является анализ "затраты – эффектив-

ность", позволяющий оптимизировать выбор режима фармакотерапии с максимальным клиническим эффектом и наименьшим коэффициентом затратной эффективности.

Цель исследования: провести сравнительный фармакоэкономический анализ использования L-аспарагиназы в различных дозах по протоколу MB-2002.

Задачи исследования: в зависимости от ветви рандомизации: