

2.1. Нестохастические эффекты облучения щитовидной железы.

Основными нестохастическими эффектами воздействия на щитовидную железу внешних и внутренних источников излучения, в основном радиойода, являются радиационный острый и хронический тиреоидит и гипотиреоз.

Начиная с 50-х годов проводился целый ряд наблюдений за больными, подвергшимися радиотерапии I-131 при лечении злокачественных опухолей щитовидной железы и тиреотоксикоза, в дозах 30,0-80,0 Гр.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте гипотиреоза (от 17,5% до 70% по данным различных авторов), развившегося в отдаленные сроки, от 1-2 до 10-15 лет после лечения. При этом отмечено, что частота развития заболевания зависит от величины поглощенной дозы и увеличивается с течением времени после радиотерапии (Goolden A.W., Stewart J.S., 1986, Holm L.E. et al., 1982, Kung A.W.C. et al., 1994). Через год после лечения тиреотоксикоза радиойодом гипотиреоз наблюдается у 10% пациентов, через 26 лет - у 72% (Holm L.E. et al., 1982).

В Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ исследования отдаленных результатов лечебного применения I-131 у больных тиреотоксикозом проводились Н.В.Ромашкан (1969-1971). В отдаленном периоде отмечена большая частота гипотиреозов. Большой интерес представляют данные о том, что глубокое торможение щитовидной железы является одним из факторов, предрасполагающих к развитию посттиреотоксической гипертензии.

В.И.Боцюрко (1995) у 1040 больных, леченных радиойодом по поводу тиреотоксикоза, изучал отдаленные последствия влияния радиоактивного йода на эндокринную систему. Через 25-30 лет в условиях эндемичной местности частота пострadiационного гипотиреоза достигла 18%. Одной из основных причин его развития был аутоиммунный процесс. У 76% больных в связи со снижением секреции кальцитонина отмечалось нарушение обмена кальция и фосфора, остеопороз.

Терапевтические дозы внешнего облучения, используемые при лечении различных заболеваний головы, шеи, грудной клетки также вызывают тиреоидную дисфункцию (Costine L.S. et al., 1984, Hanson G.A. et al., 1983, Mefferd J.M. et al., 1989, Nishivama K. et al., 1996, Pasqualini T. et al., 1989, Tarbell N.J. et al., 1990, Weissler M.C., Berry V.W., 1991).

В отдаленные сроки после внешнего облучения щитовидной железы описаны различные ее нарушения, вплоть до гипотиреоза (Мясников А.А. и др., 1988, Feyerabend T. et al., 1990, Hancock S.L. et al., 1995, Magnano M. et al., 1989, Marcial Vega V.A. et al., 1990). При внешнем облучении щитовидной железы по поводу болезни Ходжкина через 27 лет у 47% пациентов отмечен клинический или субклинический гипотиреоз. Развивался гипотиреоз в основном в интервале 5 - 20 лет после облучения. При дозах облучения менее 26 Гр. гипотиреоз развился у 17%, при больших дозах - у 78% больных.

Гистологические изменения зависят от дозы внешнего облучения и временного фактора и включают фолликулярный некроз, васкулиты, тромбозы сосудов, лимфоцитарную инфильтрацию. При дозах внешнего облучения щитовидной железы порядка 30 Гр. отмечалось повышение уровня ТТГ крови, увеличение щитовидной железы, образование узлов (Kaplan M.M. et al., 1983). В целом, частота гипотиреоза в отдаленные сроки после облучения головы и шеи по поводу злокачественных новообразований находится в пределах 10-45% (Grande C., 1992).

Нарушения функционального состояния щитовидной железы, субклинический и клинический гипотиреоз описаны и у лиц, облученных при трансплантации костного мозга (Boulad F. et al., 1995, Katsanis E. et al., 1990, Sklar C.A. et al., 1982).

После облучения щитовидной железы в значительно меньших дозах (30-200 рад) при лучевой терапии злокачественных опухолей яичников отмечались явления гипертиреоза (Katayama S. et al., 1985, 1986).

Литературные данные не дают однозначного представления о пороговых дозах облучения щитовидной железы для реализации тех или иных нестохастических эффектов.

Опыт клинического применения радиоiodа с целью подавления функциональной активности щитовидной железы поддерживал мнение о ее радиорезистентности. Частичное разрушение ткани щитовидной железы у человека наступает при поглощенных дозах порядка 10-15-Гр, полное разрушение - при 400-1600 Гр. (Ильин Л.А., 1972). Скорость и степень развития гипотиреоза находятся в связи с количеством радиоiodа. При дозе 400-500 Гр. выраженные симптомы гипотиреоза наблюдаются уже через 2 месяца, меньшие дозы изотопа вызывают гипотиреоз в более поздние сроки - спустя 1-2 года и даже через 10 и более лет (Боцюрко В.И., 1995, Калистратова В.С., 1992) после облучения. Некоторые исследователи наблюдали гипотиреоз и при значительно меньших дозах поглощенного радиоiodа, что аргументирует критическую оценку представления о высокой радиорезистентности щитовидной железы.

В дальнейшем действительно было показано, что значительно меньшие поглощенные дозы (порядка нескольких Гр. и меньше; вплоть до 0,1 Гр.) также вызывают функциональные изменения в железе, которые свидетельствуют о высокой чувствительности секреторных клеток и процессов гормоногенеза к облучению. Так, А.В.Алешин (1958) отметил, что при тканевой дозе 5-10 Гр. происходят длительные фазовые изменения тиреоидного эпителия, развиваются паранекротические изменения в клетках.

Анализируя данные о действии различных доз радиоiodа на щитовидную железу, следует обратить внимание на тот факт, что низкие дозы, не приводя к явлениям гипотиреоза, вызывают выраженные функциональные и органические изменения в железе. Более того, ряд исследователей приходят к выводу, что даже после воздействия невысоких поглощенных доз (порядка сотен мГр) полного восстановления нарушенной функции щитовидной

железы не происходит (Войткевич А.А., 1965, Ильин Л.А., 1973, Alcaraz M. et al., 1990).

В эксперименте у собак через 2 года после хронического гамма-облучения в дозе 2,4-3,8 Гр. наблюдалось разрастание соединительной ткани стромы железы. Были выявлены очаги гиперплазии фолликулярного эпителия. В течение последующих двух лет на фоне выраженного склерозирования стромы, дистрофии и атрофии железистой ткани нарастала гипофункция железы.

В эксперименте на крысах после однократного гамма-облучения щитовидной железы в дозах 0,5; 5,0; 10,0 и 20,0 Гр. наблюдались дозозависимые морфологические изменения - усиление полиморфизма фолликулов, нарушение их гетероморфности, увеличение количества фолликулов (Должанов А.Я. и др., 1993).

Весь процесс морфологической перестройки щитовидной железы под влиянием облучения (при низких дозах до нескольких десятков рад) делят на 5 стадий:

- дистрофия компонентов стенок сосудов и тромбоз;
- дистрофия и некроз с разрушением фолликулов;
- острые и хронические воспалительные изменения;
- фиброз железы;
- эпителиальная регенерация.

Существенные коррективы в эффекты облучения щитовидной железы радиойодом вносит возраст. В эксперименте на крысах отмечено (Дедов В.И. и др., 1993), что при введении радиойода в постнатальном периоде угнетается рост и развитие щитовидной железы. У взрослых животных при облучении радиойодом преобладают дегенеративные процессы, которые сопровождаются гибелью железистой паренхимы и развитием фиброза железы. У молодых животных поражения щитовидной железы развиваются при меньших дозах, чем у взрослых, но дольше сохраняется способность к функциональной компенсации за счет гиперплазии оставшейся железистой ткани.

По клиническим наблюдениям, группы повышенного риска для радиационного гипотиреоза составляют дети и подростки, лица с гиперплазией щитовидной железы, особенно из эндемичных по зобу регионов. Наиболее уязвима щитовидная железа плода, новорожденного и ребенка первых лет жизни, так как эти возрастные периоды характеризуются повышенной радиочувствительностью вследствие незаконченного созревания растущих органов и систем и других возрастно-морфологических особенностей. Наличие физиологической или компенсаторной, обусловленной зобной эндемией, гиперплазии щитовидной железы, также повышает вероятность ее радиационного поражения.

В патогенезе нестохастических эффектов облучения щитовидной железы важное место занимают аутоиммунные процессы (Harach H.R., Williams E.D., 1995).

Результаты иммунологических исследований после радиойодтерапии тиреотоксикоза при дозах облучения щитовидной железы порядка 70-100 Гр. свидетельствуют о преходящем повышении титра тиреоидных антител, среди которых возможно наличие антитиреоглобулиновых (АТ к ТГ) и антитиреопероксидазных (АТ к ТПО) антител: а также антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ к рецепторам ТТГ).

Сообщалось о появлении *de novo* антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину у больных без патологии щитовидной железы, получавших радиойод. После других видов локального облучения других тканей и органов не наблюдалось повышения антитиреоидных антител, что позволило предположить, что повышение этих показателей не обусловлено общей стимуляцией антителообразования.

Изменения тиреоидных аутоиммунных реакций после терапии радиоактивным йодом связывают с высвобождением аутоантигенов щитовидной железы в результате ее радиационного поражения. Возможна также роль селективного истощения интратиреоидных Т-супрессоров, которые являются более радиочувствительными, чем Т-хелперы. При гистологическом исследовании изменения ткани щитовидной железы у больных тиреотоксикозом, леченных радиоактивным йодом, сходны с таковыми при тиреоидите Хашимото.

В эксперименте облученные лимфоциты стимулировали синтез антитиреоидных антител (McGregor A.M. et al., 1979), а аутоиммунный тиреоидит индуцировался тимэктомией и облучением, как в малых (Kotani T. et al., 1982), так и в сублетальных дозах (Penhale W.J. et al., 1975).

В клинике, при дозах облучения щитовидной железы порядка 36 Гр. в отдаленные сроки (в среднем через 14,2 года) отмечена связанная с органоспецифическими аутоиммунными процессами тиреоидная дисфункция, которая манифестировалась как гипо-, так и гипертиреозом (Katayama S. et al., 1985).

О существовании проблемы гипотиреозов на фоне аутоиммунного тиреоидита в отдаленные сроки после облучения свидетельствуют и исследования, проведенные у лиц, пострадавших при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки (Ito C. Et al., 1987, Nagataki S. et al., 1994, Wong F.L. et al., 1993).

F.L.Wong с соавт. (1993), обобщая результаты наблюдений за лицами, пережившими атомную бомбардировку за период с 1958 по 1986 гг., отметили превышение спонтанного уровня заболеваемости неопухолевыми заболеваниями щитовидной железы, в т.ч. диффузным зобом, тиреотоксикозом, хроническим тиреоидитом, гипотиреозом.

S. Nagataki с соавт.(1989, 1994) обследовали лиц, подвергшихся непосредственному облучению при взрыве атомной бомбы (1-я группа) и проживавших в районе выпадения радиоактивных осадков (2-я группа). Обследованные были разделены на когорты, в зависимости от доз облучения щитовидной железы: I - 0,01-0,49 Гр.; II - 0,50-0,99 Гр.; III - более 1 Гр. В качестве контроля обследованы лица, не подвергшиеся облучению. В 1-й

группе отмечена наибольшая частота узлового зоба (включая карциному и аденомы), а также гипотиреоза в сочетании с тиреоидитом Хашимото. При этом частота гипотиреоза оказалась значительно выше у лиц, подвергшихся облучению в дозах 0,01-0,49 Гр. Было выдвинуто предположение, что небольшие дозы ионизирующего излучения индуцируют аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз.

Следует отметить, что не всем исследователям удалось проследить повышение содержания аутоантител к тиреоглобулину и микросомальной тиреоидной фракции у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (Fujiwara S. et al., 1994). Гипотиреоз описан и у перенесших атомный взрыв на атолле Бикини (Cronkite E.P. et al., 1995,346).

Развитие хронического тиреоидита и гипотиреоза, нарушение периферического метаболизма тиреоидных гормонов под влиянием радиационного воздействия, также как и канцерогенез, зависят и от многих модифицирующих факторов.

У работников предприятий атомной промышленности через 35-40 лет после хронического внешнего гамма-облучения отмечены различия в изменениях уровней трийодтиронина и тироксина, а также в ускорении инволюционных процессов в системе "щитовидная железа - периферические ткани" в зависимости от генотипов гаптоглобина (Тельнов В.И., Жунтова Г.В., 1995).

Известно, что повышенное потребление йода может индуцировать развитие аутоиммунного тиреоидита. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, Греции, Аргентине, Японии выявили повышение частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы после дополнительного приема йода (Holm L.E. et al., 1980, Mizukami Y. Et al., 1993, Rendl J., Borner W., 1993).

Такой же эффект обнаружен и после длительного приема йодсодержащих медикаментов, в частности, амиодарона при лечении сердечных заболеваний (Rendl J., Borner W., 1993).

Были выдвинуты различные гипотезы по поводу роли йода в развитии аутоиммунного тиреоидита. Предполагается, что при дополнительном приеме йода повышается его содержание в тиреоглобулине, что приводит к существенному усилению эффектов последнего. Кроме того, избыток йода стимулирует в целом функцию щитовидной железы, вследствие чего ускоряется разрушение тиреоцитов. При генетическом предрасположении или при наличии определенных дополнительных факторов (в частности, при дефиците йода), при приеме больших количеств йода высвобождаются кислород и радикалы йода, которые разрушают или мембранные белки и липиды, или клетки щитовидной железы. Вследствие этого может возникнуть лейкоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы и стимуляция Т- и В-клеток.

Нарушения в тиреоидной системе при облучении могут быть обусловлены и изменениями тканевых рецепторов к тиреоидным гормонам (Николаева Л.А. и др., 1994, Cho B.Y. et al., 1989). На фоне процессов

дегенерации, фиброза и некроза при хронических тиреоидитах возможно вторичное развитие узлов, как доброкачественных, так и злокачественных (Gerber H. et al., 1993, Takashima S. et al., 1992).

Таким образом, на основании представленных литературных данных, в числе наиболее вероятных последствий облучения щитовидной железы при Чернобыльской катастрофе, наряду с опухолями, в зависимости от доз облучения, времени и многих модифицирующих факторов, можно прогнозировать развитие функциональных и структурных изменений, клиническими проявлениями которых могут быть хронические тиреоидиты и гипотиреоз.